FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNEE 1963 *No 25*

THESE

PRESENTEE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

PAR

GRIMM Jean-Paul

Né à MULHOUSE (Haut-Rhin)

le 6 mai 1934

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES HÉMORRAGIES GRAVES PAR INCOAGULABILITÉ EN OBSTÉTRIQUE

Président : Mr WAITZ, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNEE 1963 No 25

THESE

PRESENTEE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

PAR

GRIMM Jean-Paul

Né à MULHOUSE (Haut-Rhin)

le 6 mai 1934

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES HÉMORRAGIES GRAVES PAR INCOAGULABILITÉ EN OBSTÉTRIQUE

Président : Mr WAITZ, Professeur

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

	MM.
Doyen	FONTAINE
Doyen honoraire	CALLOT
Assesseur	CALLOT

- PROFESSEURS TITULAIRES -

Anatomie	MEYER
Anatomie Pathologique	N...
Biologie Médicale	KLEIN
Chimie Biologique	MANDEL
Embryologie	CLAVERT
Histologie	ARON M.
Histologie	ARON Cl.
Hématologie	WAITZ
Hygiène et Bactériologie	TULASNE
Médecine Légale et Médecine Sociale	CHAUMONT
Parasitologie et Médecine Tropicale	CALLOT
Pharmacologie et Médecine Expérimentale	SCHMID
Physiologie	KAYSER
Physiologie Appliquée	METZ
Physique Biologique	CHEVALLIER
Clinique Chirurgicale A	FONTAINE
Clinique Chirurgicale B	WEISS
Clinique Médicale A	WARTER
Clinique Médicale B	STAHL
Clinique Dermatologique	WORINGER
Clinique de Pédiatrie et Puériculture	SACREZ
Clinique Neurologique	THIEBAUT
Pathologie Nerveuse et Electroencéphalographie	ROHMER
Clinique Gynécologique et d'Accouchement	BURGER
Clinique Ophtalmologique	NORDMANN
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	GREINER
Chaire de Clinique de Pneumo-Phtisiologie	OUDET
Clinique Psychiatrique	KAMMERER
Pathologie Chirurgicale	JUNG
Chaire de Thérapeutique	METZGER
Chaire d'Electro-Radiologie	GROS
Pathologie Expérimentale	STEPHAN
Stomatologie	VEDRINE
Hydrologie	N...

- PROFESSEURS SANS CHAIRE -

Physiologie	MARX
Anatomie	WINCKLER
Anatomie Pathologique	LE GAL
Hygiène et Bactériologie	MINCK
Histologie	MARESCAUX
Hématologie	MAYER G.
Biologie Médicale	KARLI
Anatomie Pathologique	BATZENSCHLAGER
Anatomie Normale	KORITKE
Chimie Biologique	WEILL J.D.

- MAITRE DE CONFERENCES AGREGES -

MM. APROSIO
BATZENSCHLAGER
CHAMBON
CHAMBRON
KARLI
KIRN
KORITKE
LAVILLAUREIX
SCHNEIDER
SCHAFF
WEILL J.D.

- A G R E G E S -

MM. BOCKEL
BOLLACK
BRONNER
BURGHARD
CHAMPY
DORNER
FRANK
GANDAR
HOLLENDER
ISRAEL
JAHN
JUIF
KIENY
KLOTZ
LEVY J.M.
MANTZ
MARCOUX
MULLER J.N.
MULLER P.
SCHWARTZ
WEILL J.P.
WITZ
SIBILLY

- AGREGES LIBRES -

MM. BUCK, FORSTER, KUHLMANN D., KUNTZMANN, VOEGTLIN, BEYER.

- DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE -

M. VEDRINE

- CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE -

MM. MEHL J., TISSIER, MUGLER A., SINGER, MATHIS, Mme MAYER S., MOISE.

- PROFESSEURS HONORAIRES -

MM. BARRE
BENOIT
HANNS
REDSLOB
ROHMER
ROEDERER
VAUCHER
VINTEMBERGER

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers camarades, je promets et je jure au nom de l'Être Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A MON PERE, A MA MERE.

A MA FEMME.

A MES ENFANTS

A MES BEAUX - PARENTS

A MES FRERE ET SOEURS

AUX MIENS, A MES AMIS.

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR WAITZ

Commandeur de la Légion d'Honneur
Directeur de l'Institut d'Hématologie

Qui a bien voulu accepter la présidence de cette Thèse.
Nous le remercions de l'honneur qu'il nous a fait et l'assurons de notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GEORGES MAYER

Professeur d'Hématologie

qui a si aimablement contribué
à l'élaboration de la partie
hématologique de cette Thèse.
Nous le prions d'accepter nos
remerciements les plus sincères.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE PIERRE MULLER

Directeur de la Maternité et de l'Ecole de Sages-Femmes.

qui nous a indiqué le sujet de cette Thèse et nous a si gentillement conseillé lors de son exécution.
Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE KIRN

Maitre de Conférences

qui a bien voulu nous faire
l'honneur de faire partie de
notre jury de Thèse.
Nous l'en remercions vivement.

AU DOCTEUR PIERRE DELLENBACH

En qui j'ai trouvé un guide fidèle,
sûr et avisé tout au long de ce
travail.
En reconnaissance pour son cons-
tant et précieux concours.

AU DOCTEUR ERNEST BRENCKMANN

Médecin-Chef du Service de Chirurgie-Urgence du Centre Hospitalier Louis Pasteur de Colmar.

qui a bien voulu nous accueillir comme interne dans notre service et continue à nous prodiguer ses conseils bienveillants.
Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude.

AU DOCTEUR PIERRE BARTHELME

Médecin-Chef du Service de Médecine du Centre Hospitalier Louis Pasteur de Colmar.

qui a bien voulu nous accueillir pendant 2 ans comme interne dans son service.
En témoignage de reconnaissance.

AU DOCTEUR SUZANNE ROGER

Médecin-Chef-Adjoint du Service de Médecine du
Centre Hospitalier Louis Pasteur de Colmar.

qui par son constant et brillant
exemple a si fortement contribué
à notre formation.
Qu'elle trouve ici l'expression
de notre affectueuse reconnais-
sance.

P L A N

I - INTRODUCTION.

II - OBSERVATIONS.

1°)
2°)
3°)
4°) et 4° bis)
5°
6°

III - ETIOPATHOGENIE.

1°) Etiologie
2°) Pathogénie
a) Substances anticoagulantes
b) Théorie de la consommation
c) Protéolyse

IV - DIAGNOSTIC

1°) Diagnostic clinique et pratique
2°) Diagnostic biologique

V - TRAITEMENT.

1°) Prophylactique
2°) Curatif

CONCLUSION.

BIBLIOGRAPHIE.

I N T R O D U C T I O N

Quel obstétricien n'a pas été hanté par le spectre de la mort en salle d'accouchement d'une jeune femme saignée à blanc à la suite d'une hémorragie par incoagulabilité sanguine. Fort heureusement ce spectre s'éloigne et les récentes acquisitions thérapeutiques ont bouleversé le pronostic de ces hémorragies intarissables d'autant qu'une prophylaxie bien comprise permet d'en diminuer la fréquence.

En 1955 DELERNE et DENOEUD ne relèvent encore que 1o7 observations dans l'ensemble de la littérature mondiale. En 1957 M. LEROUX (4o) en publie 9 cas sur un total de 8ooo accouchements et en 1958 J.Cl. ARTUS (3) évalue la fréquence de ces cas à 1 pour mille accouchements environ. Il semble que ce soit le pourcentage communément admis actuellement, du moins pour ce qui est des formes graves.

Sans vouloir prétendre faire l'historique de la question il faut néanmoins rappeler que les premières observations relevées dans la littérature médicale sont celles de DE LEE qui en 19o1 signale deux cas de décollement prématuré du placenta s'étant terminés par la mort par hémorragie incoercible dûe à une incoagulabilité totale.

Il a fallu attendre près de 5o ans après la découverte de cette notion d'incoagulabilité pour que les obstétriciens disposent d'un autre recours thérapeutique qu'une hystérectomie d'urgence salvatrice parfois mais combien rarement.

En 1936 DIECKMANN met en évidence le déficit en

fibrinogène lors du décollement prématuré du placenta et grâce à cette découverte la thérapeutique prend une nouvelle orientation mais avec les erreurs et les insuffisances d'un traitement purement substitutif. On assiste cependant à quelques réussites spectaculaires, témoin ce cas d'incoagulabilité passagère avec afibrinogémie totale publié en 1949 par MOLONEY, EGON et GORMANN et guéri par des transfusions de sang frais et de fibrinogène.

Pourtant la commercialisation du fibrinogène en France ne sera réalisée que vers 1951 et en 1956 nombreux sont encore les obstétriciens déplorant le manque ou l'insuffisance de réserves en fibrinogène.

Néanmoins parallèlement aux nouvelles possibilités de réanimation cette thérapeutique substitutive se codifie peu à peu sous l'impulsion de nombreux auteurs, plus particulièrement l'école Toulousaine en France avec P. GUILHEM, A. PONTONNIER, M. MONROZIES, R. BIERME, J. DUCAS (23 - 25 26 - 27); mais la réussite n'est pas totale et l'on a encore maintes fois recours au traitement chirurgical sans pour cela que le pronostic soit systématiquement favorable.

Nous en arrivons enfin à la période actuelle où nos meilleures connaissances étio-pathogéniques du problème, alliées à la découverte et à l'utilisation des antienzymes, nous permettent d'adapter notre thérapeutique à chaque cas, à chaque mécanisme d'incoagulabilité, que ce soit par afibrinémie simple ou compliquée de protéolyse.

La relation des quelques cas recueillis à la Maternité des Hospices Civils de Strasbourg depuis 1957 nous permettra de suivre l'évolution de l'attitude thérapeutique depuis 6 ans, de comparer les résultats obtenus et d'en ti-

rer les conclusions quant à la conduite à tenir vis à vis d'un tel cas.

Le plan général de ce travail découle de ces quelques considérations.

Nous exposerons tout d'abord en détail nos cas cliniques, puis dans un deuxième temps nous ferons le point de nos connaissances et des théories étiopathogéniques actuelles, ensuite nous étudierons quelles sont nos possibilités de diagnostic clinique et biologique, enfin dans un dernier chapitre nous terminerons par l'exposé de notre ligne de conduite thérapeutique.

Notre conclusion ne pourra qu'être optimiste car grâce à nos moyens de traitement actuels l'on conçoit difficilement qu'une femme puisse encore mourir d'une incoagulabilité obstétricale et ce quelle qu'en soit l'origine.

II. - O B S E R V A T I O N S

Observation I.

Madame Huguette R.. quintipare de trente ans est admise à la Maternité des Hospices Civils de Strasbourg le 17. 10.57 au début d'un travail paraissant normal. Le terme prévu est le 2.10.1957.

L'interrogatoire nous apprend que les quatre grossesses précédentes ainsi que les accouchements se sont déroulés normalement.

L'examen d'admission montre une dilatation à deux francs et un placenta praevia recouvrant plus des trois quarts de l'orifice cervical. La poche des eaux restant cependant accessible l'on tente une rupture qui s'accompagne aussitôt d'une abondante hémorragie.

En raison de la persistance de l'hémorragie, de son abondance et de l'apparition d'un état de choc on décide de pratiquer la césarienne d'urgence.

On installe une perfusion de dextran et en attendant le résultat du groupage une transfusion de 5oo cc de sang groupe O Rhésus négatif. A ce moment la tension artérielle maxima est à 11o mm Hg mais l'hémorragie persiste et le sang qui continue à s'écouler en goutte à goutte rapide par le vagin coagule parfaitement.

On pratique comme d'habitude une césarienne segmentaire transversale. Laparotomie médiane sous-ombilicale. On incise le péritoine décollable puis le segment inférieur sur 3 cm et on élargit la brèche utérine au doigt. L'extraction d'un enfant de sexe masculin, mesurant 5o cm, pe-

sant 3300 grammes et en parfait état de santé, s'avère facile, par contre le décollement placentaire est extrêmement laborieux, il faut réaliser un véritable clivage avec extraction du placenta par morceaux. Cette difficulté résolue, l'utérus se contractent bien après injection de post-hypophyse intra-veineuse et la paroi musculaire ne saignant plus on décide de suturer l'utérus. Le temps opératoire principal a été peu hémorragique et n'a duré que 17 minutes.

Après avoir vérifié la bonne rétraction utérine et pratiqué une toilette péritonéale on décide de fermer la paroi plan par plan.

C'est à la fin de l'intervention lors de la vérification de la contraction utérine que l'on constate l'écoulement d'un jet de sang liquide très abondant par le vagin. L'état de la malade qui jusque là avait été satisfaisant se décompense brutalement, le pouls devient filant et la tension artérielle est imprenable. La réanimation est poursuivie par transfusion de sang isogroupe Al Rhésus positif mais la gravité du choc est telle que l'on doit rapidement utiliser la Noradrénaline Levogyre en perfusion. Trente minutes plus tard la tension artérielle est à nouveau perceptible aux alentours de 5. Mais l'incoagulabilité globale, évidente, est vérifiée par une prise de sang au pli du coude dans lequel ne se forme aucun caillot. Une compression utérine est maintenue par le poing mais malgré la poursuite des transfusions et du Lévophed, malgré trois perfusions de fibrinogène, bien que le sang veineux prélevé finisse par coaguler et que l'hémorragie se tarisse, l'état de choc s'aggrave inexorablement et la malade meurt un peu plus de trois heures après l'intervention.

Discussion.

La lecture a posteriori du protocole de réanimation de ce premier cas d'incoagulabilité sanguine gravissime reconnu et traité dans le service fait apparaître les retards et les erreurs de réanimation qui, impensables actuellement, ont peut-être influé sur l'évolution défavorable ultérieure et la mort de cette malade.

La réanimation a été qualitativement correcte puisque pour lutter contre l'incoagulabilité nous avons perfusé trois litres de sang frais, six grammes de fibrinogène et, ce qui serait maintenant considéré comme une erreur, un litre de dextran. Cependant le rythme de la réanimation n'a pas été assez intensif et si, deux heures après le début de l'hémorragie massive de sang incoagulable, un caillot peut à nouveau être retrouvé le choc n'en devient pas moins irréductible, la tension artérielle ne réagit absolument plus à la perfusion rapide de Noradrénaline et la malade meurt dans un tableau de collapsus.

Une meilleure compréhension des mécanismes aussi bien du choc que de l'incoagulabilité, de meilleurs moyens thérapeutiques, devraient nous permettre actuellement d'éviter une telle évolution.

Dans ce cas particulier tout comme dans le cas suivant, mortel également, il faut cependant relever l'étiologie particulière puisque l'examen des poumons a permis à l'autopsie d'objectiver les images caractéristiques d'une embolie massive de liquide amniotique.

Nous verrons plus loin les considérations étiopathogéniques et thérapeutiques que doivent inspirer ce cas particulier d'incoagulabilité au cours de l'accouchement.

Observation II.

Madame K... est adressée à la Maternité le 7.1.1960 pour hémorragies en fin de grossesse dûes probablement à un placenta praevia. Il s'agit d'une femme de 39 ans, ayant déjà trois enfants, tous nés sans incidents à la suite de grossesses normales. Cette quatrième grossesse s'est également déroulée tout à fait normalement jusqu'alors, c'est-à-dire à 5 jours du terme prévu pour le 12 janvier.

A l'examen le col est encore long et l'orifice interne fermé ne permet pas de constater la présence éventuelle de placenta devant une tête mobile qui se présente au-dessus du détroit supérieur. Vu le peu d'intensité de l'hémorragie la malade est prise en observation et un bilan sanguin complet montre qu'il n'existe ni anémie, ni trouble de la crase sanguine.

L'hémorragie ayant complètement cessé on décide d'attendre le déclenchement spontané de l'accouchement; celui-ci se produit dans la nuit du 10 au 11 janvier soit 24 heures avant la date du terme calculé. Dès le premier examen on constate un col presque effacé, une dilatation à deux doigts et une poche intacte à travers laquelle le doigt vaginal ne perçoit nulle part de placenta et arrive directement au contact de la tête; on rompt alors la poche et il s'écoule un liquide légèrement méconial en même temps que la tête s'amorce au détroit supérieur.

On décide alors pour activer le travail et hâter l'accouchement sur indication foetale d'administrer une perfusion de Syntocinon-Buscopan et en une demi-heure la dilatation se complète et l'expulsion commence, qui en quelques contractions, aboutit à la naissance d'un petit garçon de

3700 grammes, mesurant 52 cm, né étwiné, mais facilement réanimé. Le placenta se décolle rapidement spontanément et est aussitôt expulsé; il semble complet à l'examen. Peu après s'intalle une petite hémorragie et, sans attendre on décide de faire une révision de la cavité utérine qui ramène quelques débris de membranes et un certain nombre de caillots; sous l'effet d'une injection intra-veineuse de 5 unités de Syntocinon l'utérus se contracte bien et une piqûre de lo unités de post-hypophyse avec 1 cc de Gynergène est encore administrée par voie intra-musculaire. A ce moment là tout danger semble écarté.

Or 10 minutes plus tard commence le drame. L'hémorragie reprend, brusquement abondante, dramatique; l'utérus atone s'est rempli de sang et après expression se remplit rapidement à nouveau; malgré des injections complémentaires de Méthergin et de Syntocinon et une transfusion sanguine de 5oo cc administrée très rapidement, l'état de la malade s'aggrave rapidement, un état de choc s'installe en même temps que l'hémorragie reprend de plus belle. On constate à ce moment là que le sang qui coule est absolument incoagulable et on décide en désespoir de cause une hystérectomie d'hémostase.

Celle-ci se déroule rapidement dans de bonnes conditions techniques et pour rendre l'intervention plus facile et plus rapide on opte pour la subtotale; toutefois l'hémostase du moignon de col s'avère très difficile et on referme la paroi après avoir mis quelques mêches hémostatiques dans le champ opératoire; malgré l'administration de 6 litre de sang isogroupe et de 18 grammes de fibrinogène la tension devient imprenable et le collapsus s'aggrave; on se rend compte que l'hémorragie intra-abdo-

minale ne s'arrête pas et deux heures plus tard la malade décède dans un tableau d'anémie aigue.

Compte-rendu de l'autopsie pratiquée 17 heures postmortem :

- vaste hématome rétro-péritonéal du petit bassin et de la paroi postérieure de la cavité abdominale, avec présence de 9o cc de sang noir incoagulable dans la cavité péritonéale.
- apoplexie pulmonaire bilatérale d'intensité modérée (poumons de 48o et 4oo grammes)
- stéatose hépatique diffuse et parcellaire.
- vidange cortico-surrénalienne totale.

L'examen histologique des poumons montre la présence indiscutable de cellules foetales, de méconium et poils de Lanugo dans les lumières vasculaires, signant ainsi l'embolie massive de liquide amniotique. L'évolution extrêmement rapide de l'accouchement se terminant en quelques contractions intenses peut être invoquée pour expliquer sous l'effet d'une hyperpression brutale le passage du liquide amniotique dans la circulation maternelle.

Observation III.

Madame Kov... âgée de 38 ans est examinée le 8 novembre 1957 à quelques jours du terme prévu pour le 15 novembre de sa cinquième grossesse. Les 4 précédentes se sont terminées par des accouchements normaux en présentations céphaliques. Cette fois il s'agit manifestement d'une présentation transversale que l'on peut toutefois assez aisément transformer en présentation céphalique par version par manoeuvres externes.

Sept jours plus tard, à la date prévue pour son accouchement la parturiente est admise à la Maternité ayant

des contractions régulières depuis quelques heures; on constate que la présentation est restée longitudinale et c'est la tête qui se présente au détroit supérieur. L'accouchement est très rapide et à 20 heures 35 nait dans d'excellentes conditions un enfant de sexe féminin pesant 3600 grammes et mesurant 51 cm. Le placenta est éliminé 15 minutes plus tard et semble complet.

Peu après débute une hémorragie qui sans être initialement inquiétante, fait poser l'indication d'une révision de la cavité utérine, pratiquée aussitôt, et qui ne ramène que quelques caillots de sang; mais malgré une injection intra-veineuse de Syntocinon suivie d'une bonne contraction utérine l'hémorragie ne cesse pas et très rapidement s'installe un état de choc assez marqué; devant la persistance et l'irréductibilité de l'hémorragie on décide une hystérectomie d'hémostase; le sang émis par l'utérus devient incoagulable; l'ablation de l'utérus est pratiqué dans des conditions très simples et l'ensemble de l'opération ne dépasse pas 19 minutes. L'hémostase est facile et dès l'utérus enlevé, on a l'impression que la partie est gagnée; la tension remonte progressivement, la malade se recolore, le pouls réapparaît et devient de mieux en mieux frappé ; une heure après l'intervention au cours de laquelle 2 litres de sang et 12 grammes de fibrinogène ont été administrés, tout danger semble écarté. La parturiente fait des suites opératoires parfaites et peut quitter la clinique le 14ème jour post-opératoire.

Elle est revue plusieurs fois dans les mois et les années ultérieurs et est actuellement 6 ans après l'intervention en excellente santé.

Examen histologique de l'utérus :

- Examen gravide présentant les modifications gravidiques au grand complet.
- la seule lésion visible consiste aux thromboses fibrineuses existant dans certains capillaires et dans certaines veinules.

Résultats des examens de laboratoire pratiqués le lendemain de l'hysterectomie :

Temps de coagulation	: 15 mn	(9 mn)
Temps de saignement	: 2,3o mn	(2 mn)
Fibrinogène	: 2,54 gr o/oo	(4,5 gr.)
Temps de Howell	: 3,25 mn	(3,1o mn)
Test à l'héparine	: 11,3o mn	(1o,4o mn)
Temps de Quick	: 14,8 sec.	(13,3 sec.)
Recherche de la proconvertine	: 21,5 sec.	(18,4 sec.)
Recherche de la proaccélérine	: 32,2 sec.	(27 sec.)
Hématocrite	: 35 %	
Plaquettes	: 194.25o / mm 3	

En conclusion :

Il persiste encore des stigmates nets de fibrinolyse et notamment une fibrinogénopénie et une diminution de la proaccélérine.

Observation IV.

Madame V... Louise est admise le 2o avril 1961 à la Maternité au début du 8ème mois de sa treizième grossesse. Le terme prévu est le 7 juin 1961. Les douze grossesses précédentes se sont déroulées normalement et les accouche-

ments ont été simples. Pour la grossesse en cours on ne révèle rien de particulier à l'interrogatoire sinon quelques douleurs abdominales basses prédominant à droite depuis la fin du 6ème mois.

L'admission est motivée par des métrorragies et un état de choc . A 18 heures, c'est à dire à l'arrivée en salle d'accouchement on constate l'état de choc, assez prononcé. La tension artérielle est imprenable et le toucher vaginal laisse fortement suspecter un placenta praevia. Les bruits du coeur foetal ne sont pas perçus. La réanimation est entreprise d'urgence et on transfuse un litre et demi de sang isogroupe sous pression, ainsi que 5oo cc de sérum physiologique. La tension artérielle remonte à 8 et on décide une césarienne d'urgence. L'intervention commence après 3o mn de réanimation.

Laparotomie médiane sous-ombilicale. Après incision du péritoine pariétale on constate qu'il s'agit d'une apoplexie utéro-placentaire par décollement prématuré du placenta normalement inséré. Après incision transversale du segment inférieur on extrait un enfant mort-né présentant des lividités cadavériques. L'utérus est infarci dans son ensemble et réagit mal aux ocytociques, l'hémostase s'avère très difficile. Comme d'autre part il s'agit d'une treizième grossesse on décide de pratiquer une hystérectomie subtotale.

C'est lors de la fermeture de l'abdomen que l'on observe un saignement en nappe de la paroi traduisant une incoagulabilité, incoagulabilité globale car le sang prélevé au pli du coude ne coagule pas.

Pendant l'intervention la réanimation a été poursuivie et 3 flacons de sang ont été perfusés rapidement. La

tension artérielle restée stable à 9/6 chute légèrement au moment où se vérifie l'incoagulabilité. La thérapeutique s'oriente à ce moment vers la correction des troubles de la coagulation et l'on injecte 2 millions d'unités d'inhibiteur de Kunitz en même temps que 4 grammes de fibrinogène. Cette thérapeutique s'avère rapidement efficace et l'amélioration de l'état général est parallèle à la correction des troubles de la crase. Le sang prélevé coagule et l'hémorragie, minime mais constante jusque là, au niveau de la paroi et par le vagin se tarit.

Les suites seront simples et l'évolution favorable avec l'appoint de quelques transfusions tendant à corriger l'anémie. La malade quittera le service le 14ème jour, mais l'examen de sortie ayant montré un col utérin en mauvais état de la malade est convoquée deux mois plus tard pour contrôle colposcopique et cytologique.

Examens de laboratoire :

P W.: négatif. Gonoréaction très positive.

Au moment de l'accident :		
Temps de saignement	3,3o mn	(2 mn)
Temps de coagulation	1o,1o mn	(9 mn)
Rétraction du caillot	V.F. : + 4 %	(1 %)
Fibrinogène	3;18 gr. par litre	(4,5)
Temps de Howell	3,27 mn	(3,1o mn)
Test à l'héparine	1o,54 mn	(1o,35 mn)
Temps de Quick	14 sec.	(13,3 sec.)
Consommation de la prothrombine	35,7 sec.	(35,5 sec.)
Temps du complexe proconvertine	18,7 sec.	(18,3 sec.)
Temps de proaccélérine	25 sec.	(25 sec.)
Temps de prothrombine	14,4 sec.	(14,3 sec)

Temps de coagulation à la thrombine	:	4,2 sec. (4,4 sec.)
Plaquettes	:	55.ooo par mm 3
Plaquettes vues au contraste de phases	:	petits agglutinats.

Conclusion : Thrombopénie.

Observation IV bis.

Madame V... Louise est réadmise le 10.8.61 pour biopsie du col car l'examen de contrôle a montré l'existence, à la colposcopie, de plusieurs zônes de leucoplasie.

Le 14.8.61 une biopsie est pratiquée et l'examen histologique va montrer l'existence d'un épithélioma intra-épithélial (stade 0). Il est décidé de pratiquer par voie vaginale une amputation du col restant. L'intervention a lieu le 18.8.61. Elle est techniquement difficile car le col est peu attirable. En particulier le lâchage d'une pince sur le ligament cardinal droit entraine une hémorragie difficilement contrôlable qui amène à pratiquer un mêchage serré. En fin d'intervention l'hémorragie semble stoppée.

Trois heures après la fin de l'intervention et malgré le mêchage on observe une hémorragie externe abondante et parallèlement un état de choc s'installe. En dépit de tamponnements serrés, de transfusions de sang et de perfusions de sérum et de plasma, la malade continue de saigner. Suspectant une hémorragie interne on décide une laparotomie d'urgence.

A l'ouverture du péritoine on trouve une importante quantité de sang dans la cavité abdominale; ce sang provient de la brèche péritonéale inférieure pratiquée lors de l'ablation par voie vaginale du moignon de col restant.

L'hémostase par pinces est irréalisable car il est impossible de déceler quels vaisseaux saignent et force est finalement de tamponner massivement au Sorbacel et avec un champ abdominal faisant compression.

L'état général est mauvais. L'hémorragie persiste et l'espoir diminue.

A 16 heures on injecte alors 3 millions d'unités d'inhibiteur de Kunitz par voie intra-veineuse. On assiste alors à une véritable résurrection. A 19 heures on injecte encore 2 millions d'unités d'inhibiteur. A 20 heures la malade peut être considérée comme sauvée. Les suites sont favorables et la malade sort guérie le 11.8.61. Elle est actuellement en parfait santé.

Au moment des accidents le sang prélevé ne coagulait pas; mais malheureusement un bilan correct de la crase n'a pas été pratiqué à ce moment là. Ce n'est que le lendemain qu'un contrôle de celle-ci a montré :

Temps de saignement	: 2 mn	(2 mn)
Temps de coagulation	: 16 mn	(11 mn)
Fibrinogène	: 6,13 gr.par litre	(4,7)
Temps de Howell	: 2,45 mn	(3 mn)
Test à l'héparine	: 1o,21 mn	(1o,3o mn)
Temps de Quick	: 13,9 sec.	(13,3 sec)
Consommation de la prothrombine	: 38,6 sec.	(35 sec)
Temps de complexe proconvertine	: 18,9 sec.	(18,3 sec)
Temps de proaccélérine	: 24,4 sec.	(24,9)
Temps de prothrombine	: 14,4 sec.	(14,3)
Temps de coagulation à la thrombine	: 4,8 sec.	(4,4)
Plaquettes	: 90.400 par mm3	

Plaquettes au contraste de phases	:	morphologie normale et délai d'agglutination normale.
Lacet	:	positif.
En conclusion	:	Fragilité vasculaire Hyperfibrinogénémie. Thrombopénie modérée.

Remarques :

Cette malade a donc fait à deux reprises et dans des circonstances différentes une incoagulabilité sanguine par fibrinolyse. Les deux étiologies décollement prématuré et choc hémorragique sont fort classiques. Mais il a fallu des circonstances tout à fait exceptionnelles pour que ce phénomène puisse se reproduire chez une même malade. Dans les deux cas, sans aucun doute, c'est l'utilisation de l'inhibiteur de Kunitz qui a permis de garder en vie cette mère de douze enfants.

Observation N° V.

Madame K... Suzanne, primipare de 22 ans, est admise le 30.11.62 en début d travail. (terme prévu le 18.12.62). La grossesse a évolué normalement jusqu'alors.

L'examen d'admission pratiqué à 13 heures montre un col perméable à 2 doigts et 1 poche rompue. Une présentation céphalique est amorcée. Les bruits du coeur foetal ne sont pas perçus mais en l'absence d'hémorragie externe le diagnostic de décollement prématuré du placenta n'est qu'évoqué.

A 15 heures 30, dilatation complète.

A 16 heures 30, accouchement normal d'un enfant mort né de 52 cm et 3500 grammes. Délivrance spontanée. Mais le

placenta présente de nombreux infarcissements et sort accompagné de nombreux caillots organisés. Il s'agissait donc d'un décollement prématuré du placenta.

A 18 heures 15, au moment d'effectuer la révision systématique la parturiente présente un choc avec chute tensionnelle à 8/6 et un suintement de sang incoagulable à la vulve. La révision est normale. On transfuse du sang isogroupe et on perfuse Plasmagel et sérum glucosé.

A 21 heures 30 la tension artérielle qui était remontée à 12/8 rechute à 8/5; le temps de coagulation est de 5 minutes et l'on n'observe pas de lyse nette du caillot.

A 22 heures, on injecte un million d'unités d'inhibiteur de Kunitz. Puis toujours sous couvert de transfusions on pratique une nouvelle révision ainsi qu'une inspection du col aux valves. On ne constate qu'une déchirure partielle de la commissure droite du col. On injecte encore 2 millions d'unités d'inhibiteur. La tension se stabilise progressivement, l'hémorragie se tarit. L'évolution est favorable. Nous n'avons pas revu la malade depuis.

Examens complémentaires.

Le lendemain : Plaquettes 129.200 par mm3

3 jours plus tard : Plaquettes 135.000 par mm3
Hématocrite : 33 %

Observation n° VI

Madame P... Monique secundigeste de 24 ans est admise au service le 27.1.62. Dans les antécédents on note un accouchement normal en 1959.

Les dernières règles datent de 3 mois et la malade

avoue avoir effectué une tentative d'avortement par injection d'eau de savon à trois reprises; la dernière remontant à 3 semaines. Pendant 2 jours la température a été oscillante avec poussées dfébriles à 40° et frissons. L'expulsion du foetus et d'un placenta incomplet s'est faite quelque heures avant l'admission. A ce moment la malade est subfébrile et présente un état de choc intense avec atteinte considérable de l'état général. L'examen gynécologique montre un col utérin ouvert d'où s'écoule en petite abondance un sang noir et nauséabond. Un prélèvement bactériologique endocervical montrera secondairement la présence de colicacilles.

La réanimation intensive est instaurée rapidement (transfusion de sang isogroupe, traitement symptomatique du choc par le sérum glucosé hypertonique à 30 %, le calcium et les corticoïdes intraveineux); puis on pratique une discrète sympatholyse par l'ajonction dans une perfusion de sérum glucosé à 15 % avec insuline, de Procaïne et d'Hydergine; c'est sous couvert de la réanimation que l'on pratique un curetage digital évacuateur. La perfusion d'antibiotiques mise en place dès le début est poursuivie.

Trois heures plus tard, alors qu'une amélioration clinique s'était fait sentir, se manifeste un état de choc secondaire. Il existe une incoagulabilité sanguine globale, traduite par l'écoulement de sang incoagulable à la vulve. Cette incoagulabilité sera confirmée par l'étude hématologique. La guérison de cette incoagulabilité est obtenue par perfusion de plasma concentré, de fibrinogène, de sang frais en fonction des pertes, après injection d'inhibiteur de protéolyse. L'évolution ultérieure sera relativement simple. Depuis nous n'avons plus revu la malade.

La réalité de l'incoagulabilité a été prouvée par l'étude du sang veineux qui au moment de l'accident ne coagulait pas.

D'autres examens complémentaires ont été pratiqués.

Le jour de l'admission :

Fibrinogène	:	11o mg %
Temps de Quick	:	25,7 sec.
Temps de complexe proconvertine	:	22,4 sec.
Temps de prothrombine	:	15,5 sec.

Donc : diminution du fibrinogène
de la proconvertine
du facteur Stuart
de la prothrombine.

Le lendemain de l'admission :

Temps de coagulation	:	14 mn (12)
fibrinogène	:	6,2 gr.o/oo (5)
Temps de Quick	:	14 sec. (13,5)
Temps de complexe proconvertine	:	2o,8 sec. (18,5)
Plaquettes	:	66.ooo/mm3

Conclusions : Thrombopénie
Hyperfibrinogènémie réactionnelle.

L'épreuve de la lyse du caillot in vitro a été négative si bien qu'il n'est pas possible d'affirmer l'existence d'une fibrinolyse.

Différents auteurs ont prouvé expérimentalement le rôle protecteur des inhibiteurs de protéolyse dans des cas de syndrome de Sanarelli Schwartzmann. Or dans le cas de

cette observation de fortes présomptions font supposer que nous avons effectivement été en présence d'un tel syndrome. Le mécanisme de ce type très particulier d'incoagulabilité sera discuté plus loin.

III - ETIOLOGIE ET PATHOGENIE

A - ETIOLOGIE.

Il nous paru logique de diviser ce chapitre en deux parties, l'une relatant les circonstances obstétricales responsables ou à l'occasion desquelles peut se produire une incoagulabilité, l'autre exposant l'étiologie de l'incoagulabilité elle même, sans toutefois pénétrer dans les mécanismes physiopathologiques que nous étudierons dans un chapitre particulier. Nous terminerons ce paragraphe en situant nos observations parmi ces diverses étiologies.

a) Etiologies obstétricales.

1) Le décollement prématuré du placenta normalement inséré. C'est l'étiologie la plus anciennement connue, c'est également l'étiologie la plus fréquemment rencontrée. D'après M. LEROUX (39) c'est surtout dans les cas majeurs décrits sous le nom de syndrome de Couvelaire, d'apoplexie utérine d'abruptio placentae, c'est à dire dans les décollements supérieurs à 50 % de la surface placentaire, que le risque d'incoagulabilité sera important. Mais en fait, si la recherche systématique de troubles de la coagulation dans les cas de décollement prématuré permet de retrouver une fois sur deux un état fibrinolytique latent, la diathèse hémorragique ne se développera qu'une fois sur dix environ (REID et WEINER).

2) Si la notion d'embolie amniotique n'a été reconnue qu'en 1941 par STEINER et LUSHBAUCH sa réalité anatomoclinique en a été nombreuses fois confirmée depuis. Ainsi les deux observations d'embolie amniotique que nous rapportons ont été confirmées par MM. E. PHILIPPE, N. DOUROV, P.MULLER

et L. FRUHLING (60) qui ont réalisé une étude détaillée des lésions et analysé les images histologiques permettant d'affirmer ce diagnostic.

A noter d'ailleurs que ces deux cas d'embolie amniotique ont compliqué un placenta praevia, et il est vraisemblable que c'est au niveau de cette zône de décollement, située au pôle inférieur de l'oeuf, que le liquide amniotique a pu pénétrer dans la circulation maternelle par le jeu d'une plus grande pression intra-utérine.

Il est à remarquer que pratiquement toutes les publications d'embolie amniotique que nous avons relevées font état de troubles de la coagulation et nous verrons qu'en fait l'embolie amniotique réunit tous les mécanismes possibles d'incoagulabilité obstétricale.

3) La rétention d'oeuf mort.

Dans cette circonstance également, nombre de publications font état de troubles de la coagulation. Les accidents d'incoagulabilité ne se produisent guère que si l'oeuf est mort à un stade avancé de la grossesse, et lorsque la durée de la rétention a été suffisamment prolongée, de l'ordre de plusieurs semaines. L'intérêt de la connaissance de ces rétentions prolongées est de permettre une prophylaxie valable. La disparition du fibrinogène ne se fait en effet que progressivement selon une courbe de valeurs lentement décroissante. Des dosages répétés permettent de suivre ce phénomène et d'intervenir avant que des taux dangereux ne soient atteints.

A côté de ces trois circonstances obstétricales couramment invoquées et unanimement reconnues dans quelles conditions pourra - t - on également rencontrer des hypo ou des

incoagulabilités?

4) Causes accessoires.

Si ces accidents peuvent survenir à l'issue d'accouchements parfaitement normaux ils se manifestent plus volontiers lorsque le travail été long, tumultueux, ou s'est accompagné de manoeuvres plus ou moins traumatisantes ou d'une hémorragie importante ou mal compensée. Ils peuvent enfin apparaître au décours d'avortements septiques.

Peut-on fixer approximativement la fréquence relative de ces diverses étiologies?

Il est impossible de donner un pourcentage exact, car les différentes publications ne font habituellement état que d'un ou quelques cas.

Citons néanmoins le travail de J.C. ARTUS (3) qui sur 36 cas publiés relève :

8 décollements prématurés du placenta
4 rétentions d'oeuf mort
3 embolies amniotiques
13 accouchements compliqués
8 accouchements normaux.

Ces chiffres reflètent assez bien les proportions généralement avancées. Dans 50 % des cas à la base de l'incoagulabilité on retrouve soit un décollement prématuré du placenta normalement incéré, une embolie amniotique ou une rétention d'oeuf mort avec une nette majorité pour le décollement prématuré. Dans 1/4 à 1/5 des cas le travail et l'accouchement ont été normaux. Toutes les autres étiologies, accouchements dystociques, césariennes, avortements septi-

ques, composent le groupe restant.

Où se situent nos quelques cas par rapport à ces étiologies?
Nous avons retrouvé :

- 2 cas de décollement prématuré du placenta. Obs. 4 et 5 les 2 femmes ont guéries.
- 2 cas d'embolie amniotique Obs. 1 et 2
  Les deux fois la mère est morte mais les deux enfants sont nés vivants, le premier par césarienne, le deuxième à la suite d'un accouchement normal. Le fait mérite d'être relevé car dans la plupart des cas publiés par ailleurs l'enfant est né mort.
- 1 cas où travail et accouchement se sont déroulés tout à fait normalement. Obs. 3.
  L'hystérectomie s'est avérée salutaire dans ce cas particulier.
- 1 cas enfin est survenu à la suite d'un avortement septique . Obs. 6.
  Ce cas semble correspondre à l'évolution d'un phénomène de Sanarelli Schwartzmann généralisé.

b) Nous verrons au chapitre de la pathogénie quel est le mécanisme qui doit être invoqué pour expliquer dans chacune de ces étiologies le trouble de la coagulation qui aboutit à l'incoagulabilité globale.

Longtemps les termes d'afibrinémie, d'afibrinogénémie ont été attribués sans discrimination aux troubles graves de la coagulation en obstétrique. Le terme était certe évocateur du trouble le plus apparent qui est la disparition du fibrinogène mais rapidement on a dû se rendre à l'évidence que ce mécanisme par trop univoque était insuffisant

pour expliquer tous les phénomènes rencontrés en clinique. C'est fort justement que l'on est revenu au terme général d'incoagulabilité qui ne préjuge pas de la nature du trouble de la crase.

Le chapitre étiopathogénique que nous abordons maintenant a pour but de démembrer dans la mesure du possible les incoagulabilités et d'exposer leurs aspects divers.

B - **PATHOGENIE**

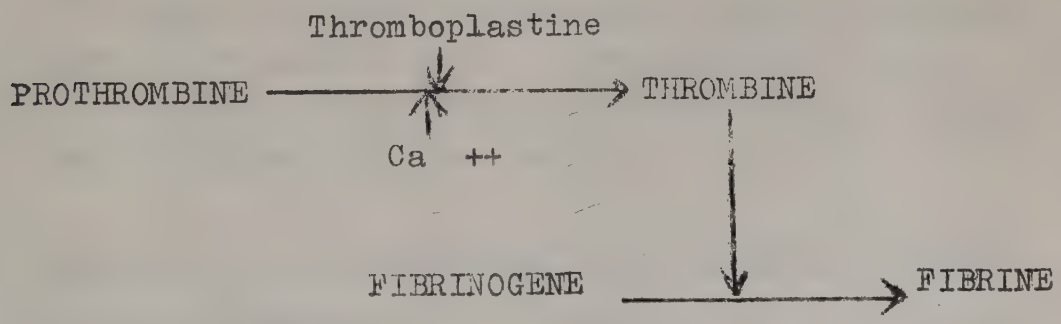
- Considérations générales. Rappel très schématique de l'hémostase.

Après un bref rappel de l'hémostase physiologique nous étudierons les 3 mécanismes pathogéniques rencontrés au cours de ces incoagulabilités. Si les deux premiers sont d'étude et de compréhension fort simples, nous verrons qu'il n'en est pas de même du mécanisme de la lyse et un rappel de la protéolyse nous permettra d'évoquer la complexité du phénomène.

Rappel de l'hémostase.

Très schématiquement la formation du caillot peut se résumer à deux temps :

- un premier temps représenté par la formation de thrombine à partir de la prothrombine et sous l'influence de thrombopastine en présence de calcium ionisé, ainsi que sous l'action d'accélérateurs tels que proconvertine et proaccélérine.
- un deuxième temps caractérisé par la transformation du fibrinogène en fibrine sous l'action de la thrombine.



Depuis que DIECKMANN a mis en évidence la disparition du fibrinogène à l'occasion d'une hémorragie par incoagulabilité, différentes théories pathogéniques ont été sou-

levées. Actuellement en dehors des hémorragies par présence de substances anticoagulantes on avance deux explications à ces hypo ou afibrinogènémies : la consommation d'une part, la lyse d'autre part.

Le problème ainsi posé paraît clair. Mais les choses ne sont pas si simples; et si par exemple le taux de fibrinogène est un reflet assez fidèle des possibilités d'hémostase c'est en fait, un des constituants plasmatiques les plus stables et l'un des plus résistants à la protéolyse. Ainsi un taux subnormal de fibrinogène pourra parfois s'accompagner d'hypocoagulabilité par diminution de la proaccélérine, des facteurs antihémophyles par exemple. Par ailleurs si BAUMANN, a fixé à 1,75 gr/litre le pourcentage de fibrinogène au-dessous duquel on assiste à des hémorragies par défibrination il ne faut pas oublier que les variations du fibrinogène à l'occasion d'une protéolyse ne sont pas uniquement quantitatives mais aussi qualitatives. Nous aurons à développer et exposer plus en détail les 3 mécanismes principaux qui peuvent être évoqués dans l'état actuel de nos connaissances devant une incoagulabilité en obstétrique.

Le premier mécanisme relativement simple à comprendre est tout à fait exceptionnel. Son existence repose plus sur le résultat d'expériences pratiquées chez l'animal que sur une certitude clinique absolue.

1) Présence d'un anticoagulant dans le sang circulant.

En effet SCHNEIDER (73) a démontré sur l'animal que le traumatisme causé par une embolie de liquide amniotique avait pour conséquence la libération au niveau des mastocytes pulmonaires de substances héparinoïdes dont on sait

que le poumon est très riche. L'action anticoagulante se superpose à celle de l'héparine et touche toutes les étapes de la coagulation, et de même que dans le cas de l'héparine, est totalement inhibée par le sulfate de protamine ou le bleu de Toluidine.

La correction thérapeutique de ce type d'incoagulabilité est donc facile et même si les cas sont exceptionnels, la simplicité du diagnostic comme du traitement mérite que ce mécanisme soit systématiquement recherché.

2) La consommation du fibrinogène.

Cette théorie est simple également en apparence du moins. On décrit une consommation locale dans les cas de décollement prématuré du placenta.

Le caillot rétro-placentaire s'il est important peut à lui seul immobiliser les 2/3 du fibrinogène circulant. Plus importante est la consommation intravasculaire du fibrinogène et des autres facteurs de la coagulation par le jeu de microcoagulations disséminées, généralisées dans tout le système vasculaire et qui fait appel pour l'expliquer à la Théorie Thromboplastique.

Le mécanisme de cette incoagulabilité est relativement simple.

Il invoque essentiellement le passage dans la circulation de thromboplastine active en quantité importante. Par le jeu normal des mécanismes de la coagulation se produirait alors la transformation de la prothrombine en thrombine et la dépolymérisation brutale du fibrinogène en fibrine venant se déposer en couche mince au niveau des parois artériellaires et capillaires. Nous verrons plus loin la raison pour laquelle la preuve matérielle de cette coagulation intra-vas-

culaire n'est que rarement retrouvée.

Deux circonstances obstétricales réunissent toutes les conditions permettant la constitution d'une incoagulabilité par consommation intravasculaire : ce sont l'embolie amniotique d'une part et le décollement prématuré du placenta d'autre part. En effet, dans le premier cas il est connu de longue date que le liquide amniotique contient des quantités extrêmement importantes de thromboplastine active et l'expérience a été fréquemment reproduite chez l'animal par injection intraveineuse de liquide amniotique.

Dans le cas du décollement prématuré du placenta la démonstration est simple également. En effet la caduque utérine et le placenta sont particulièrement riches en thromboplastine. L'hématome et le caillot rétroplacentaires contiennent cette thromboplastine à forte concentration et l'hypertonie utérine existant ayant pour corollaire une augmentation considérable de la pression intra-utérine (surtout si la poche est intacte et que l'hémorragie ne peut s'extérioriser) on conçoit que le passage de quantités très importantes de thromboplastine puisse être raisonnablement envisagé.

Cette théorie thromboplastique a de plus le mérite d'expliquer la physiopathologie du choc initial qui accompagne pratiquement toujours l'embolie amniotique et le début de l'évolution d'une apoplexie utéroplacentaire grave et ce en l'absence de toute hémorragie sérieuse constituée à ce stade. En effet, il semble bien que la coagulation intravasculaire brutale ait pour conséquence une obstruction subite du système capillaire pulmonaire ainsi que la mise en jeu de mécanismes réflexes superposables à ceux de l'embolie pulmonaire classique. La physiopathologie de ce choc initial invoque donc essentiellement un mécanisme cardiogène

et plus particulièrement une insuffisance ventriculaire droite. On conçoit que le traitement de ces formes particulières de choc doive être adapté à sa cause et en particulier on réalise le danger de perfusions liquidiennes rapides souvent instituées comme thérapeutique symptomatique du choc en général.

Dans le cas particulier de l'embolie amniotique, la présence de thromboplastine n'est pas seule responsable du mécanisme du choc puisque chez l'animal l'utilisation de liquide amniotique filtré est beaucoup moins dangereuse que la suspension de cellules foetales, du méconium etc. qui représente le liquide amniotique normal.

3) La protéolyse

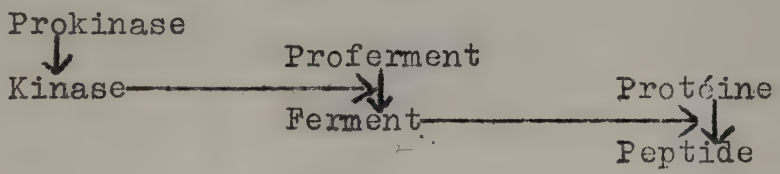
Pourquoi protéolyse? Parce que le fibrinogène n'est pas seul à être détruit lorsque l'activité lytique du plasma augmente. La fibrinogénolyse représente en fait le stade le plus grave de cette protéolyse et se traduira par une afibrinogénémie donc une incoagulabilité totale. La fibrinolyse suivant ses degrés révèlera une hypofibrinogénémie ou même un taux normal de fibrinogène si elle est peu marquée. Le sang coagule mais le caillot de fibrine se lyse plus ou moins rapidement. Et entre les états pratéolytiques latents et la fibrinogénolyse grave nous aurons tous les intermédiaires possibles où tel ou tel facteur intervenant dans la coagulation sera plus ou moins altéré, plus ou moins diminué.

Avant de voir pourquoi cette protéolyse peut parfois être rendue responsable des incoagulabilités obstétricales il nous faut rappeler schématiquement le mécanisme de la fibrinolyse ou du moins ce que nous en connaissons, car nous verrons que malgré de récents progrès les problèmes posés

restent nombreux. Nous profiterons de ce rappel pour présenter brièvement et situer le niveau d'action des antienzymes que nous retrouverons au chapitre thérapeutique.

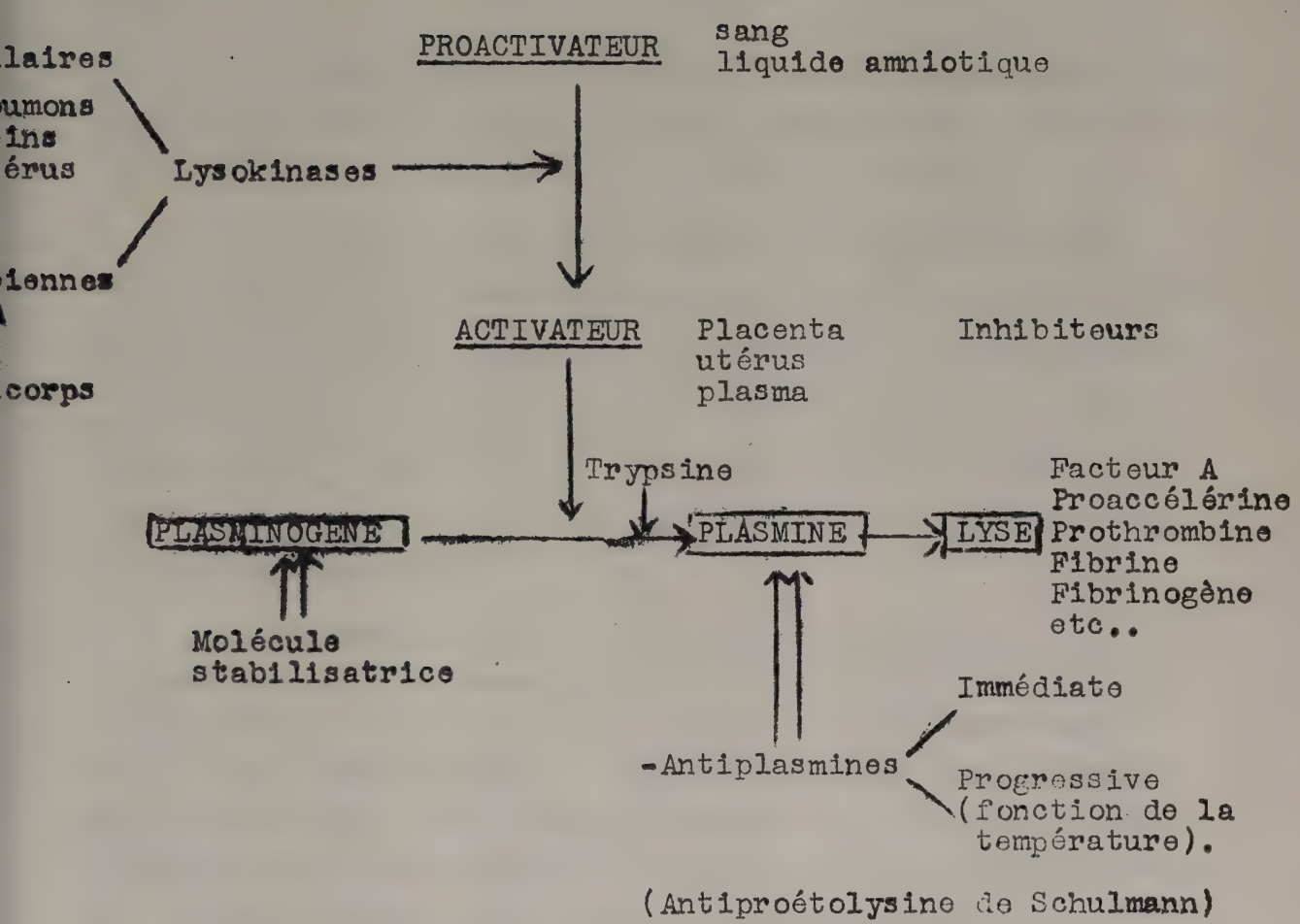
a) La fibrinolyse

Un premier schéma nous rappellera l'évolution en trois phases d'un système enzymatique protéolytique comme on le rencontre tant lors de la coagulation sanguine qu'au cours de la fibrinolyse;



La phase essentielle de la fibrinolyse est donc la transformation de la profibrinolyse ou plasminogène en fibrinolyse ou plasmine. Ce passage d'enzyme inactif à enzyme actif est sous la dépendance d'activateurs et d'inhibiteurs normalement en équilibre in vivo dans les conditions physiologiques.

Mais l'on conçoit aisément la précarité de cet équilibre lors d'incidents tels qu'une lésion tissulaire, une infection ou un choc par exemple. Dans ces conditions le système inhibiteur de l'activateur (antifibrinolysokinases, antistreptokinases, amino-acides, et esters dérivés de la lysine et de l'ornitine) est rapidement dépassé par la libération de lysokinases tissulaires, de streptokinases et d'autres protéases microbiennes, sans compter les lysoplastine tissulaires dont l'utérus et placenta sont très riches. Parallèlement, à l'intensité de ces incidents, à leur durée, nous observerons tous les degrés cliniques de fibrinolyse



Système inhibiteur.

depuis la protéolyse latente décelée a posteriori par le laboratoire jusqu'à la fibrinogénolyse totale accompagnée d'hémorragies cataclysmiques sans aucune ébauche de coagulation.

A l'issue de ce bref rappel de la fibrinolyse qu'il nous soit permis d'émettre quelque remarque par acquit de conscience et en hommage à de récents travaux.

Car cette simplicité apparente du développement d'une activité fibrinolytique ne cache en fait qu'une très grande complexité. Et si l'on commence à entrevoir nombre de phénomènes intervenant dans la protéolyse les points d'interrogation restent légion. Ainsi quel est le primum moevens de la fibrinolyse. Qu'advient-il de la fibirine lors de la lyse du caillot? Quelques points méritent pourtant d'être soulignés.

La coagulation est le résultat d'un équilibre entre de nombreuses substances, mais tous ces produits ont une action parfois tout à fait opposée selon les conditions et selon leur concentration. Ainsi par exemple la thrombine qui normalement a une action coagulante, présente à forte concentration une activité fibrinolytique donc anticoagulante. De même parmi les produits de dégradation de la fibrine certains polypetides auront des actions antithromboplastique et antithrombique (NIEWIAROWSKI et KOWALSKI, TRIANTOPHYLOPOULOS). Récemment A.P. FLETSCHER, N.ALKJAERSIG et S. SHERRY (2) ont démontré expérimentalement que des substrats préparés à partir de fibrinogène purifié ayant subi l'action de plasmine ou de trypsine inhiberont la coagulation du plasma ou de solutions de fibrinogène par la thrombine. Ils en déduisent que les troubles de la coagulation qui se développent à l'occasion d'une activité hyperprotéo-

lytique du plasma sont vraisemblablement dûs à la présence dans le sang de produits résultant de la lyse du fibrinogène et de la fibrine. A la suite de ces expériences ces auteurs concluent à une polymérisation défectueuse du fibrinogène par interférence des produits de dégradation de la fibrine comme étant la lésion biochimique responsable des troubles de la coagulation.

Ces quelques brèves remarques soulignent la complexité des états protéolytiques. La fibrinolyse survient comme une véritable explosion, tout équilibre est rompu, le système inhibiteur submergé, tel la substance prend une action opposée à son action physiologique habituelle, les polypeptides libérés par la protéolyse interviennent à leur tour. Et pourtant si la malade survit à cet "emballement" si du moins ses réserves et en particulier les ressources de son parenchyme hépatique lui permettent de surmonter la crise, tout rentrera dans l'ordre en quelques heures parfois plus rapidement même; et souvent après 24 heures seule une thrombopénie relative restera le témoin de ce cataclysme.

Notre but ici est simplement d'aboutir à l'exposé d'une ligne de conduite thérapeutique permettant de traiter efficacement les cas d'incoagulabilité obstétricale, cas de protéolyse le plus souvent. Mais si grâce à nos moyens actuels la guérison sera presque toujours la règle il faut bien admettre que l'on ne saura pratiquement jamais par quels mécanismes intimes elle sera survenue.

b) <u>Les antienzymes</u>.

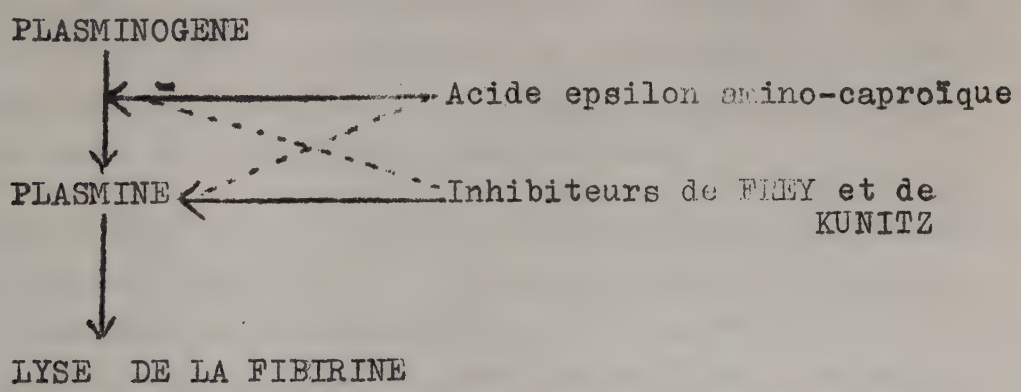
Comme nous venons d'évoquer nos moyens thérapeutiques actuels nous profitons de ce chapitre consacré à la protéolyse pour présenter brièvement et situer l'action des

antienzymes. Ils sont actuellement au nombre de 3 à être couramment utilisés :

- L'inhibiteur de Kunitz (1) isolé du pancréas par KUNITZ et NORTHROP en 1936. Son poids moléculaire de 9.000 environ le situe à la limite des polypeptides et des protéines. C'est un inhibiteur de protéases : trypsine, chymotrypsine et plasmine.

- L'inhibiteur de FREY (2) isolé de la parotide par FREY et KRANT est un polypeptide d'un poids moléculaire de 11.600. Son action est identique à celle de l'inhibiteur de KUNITZ avec en plus une action antikallicréïne.

- L'acide épsilon amino-caproïque (3). C'est un acide aminé de poids moléculaire égale à 132. Sa structure est à rapprocher de celle de la lysine et de l'ornithine. C'est avant tout un inhibiteur de l'activation de la plasminogène par la streptokinase, l'urokinase et la fibrinolysokinase plasmatique : par contre il n'a aucune action antitrypsique. Il possède également une activité antiplasmine assez marquée (CELANDER et coll. STRAESSLE). Le tableau suivant situe la place de l'action présumée de ces 3 antienzymes :



(1) - Synthétisé sous le nom d'INIPROL par le Laboratoire CHOAY.
(2) - Synthétisé sous le nom de ZYMOFREN par le Lab.SPECIA
(3) - Utilisé dans les pays anglo-saxons mais sa production serait à l'étude au Laboratoire DELAGRANGE.

Le mécanisme intime d'action de ces antienzymes n'est pas encore précisé. Agissent-ils par neutralisation, par compétition, ou encore en activant et renforçant le système inhibiteur naturel?

Certains faits sont cependant acquis :

- ils ne détruisent pas l'enzyme.
- ils n'interviennent pas sur la sécrétion pancréatique en ce qui concerne la trypsine et la chymotrypsine.
- leur élimination étant rapide, leur action est éphémère in vivo (1/2 à 3 heures).
- aux doses utilisées dans la thérapeutique antifibrinolitique ils n'ont aucune action anticoagulante.
- ils sont parfaitement tolérés même à forte dose.

c) La protéolyse en Obstétrique

Le Schéma de la fibrinolyse rappelle que l'utérus, le placenta, le liquide amniotique sont riches en activateurs du plasminogène (profibrinolysoplastines et fibrinolysoplastines, fibrinolysokinases et l'introduction de ces substances dans la circulation maternelle à l'occasion d'une brèche tissulaire concourra à une hyperplasminémie. Ce pourra être le cas lors des décollements prématurés du placenta, voir même lors des rétentions d'oeuf mort par résorption de substances amniotiques, mais là, la preuve reste à faire.

Dans le cas de coagulation intravasculaire le processus initial de défibrination peut être compliqué secondairement par la protéolyse physiologique qui dépasse son but et contribue à l'incoagulabilité en même temps qu'elle détruit les stigmates histologiques du phénomène primitif. L'installation d'une protéolyse pourra également être secondaire à toute agression, à tout traumatisme tissulaire, à tout choc

générateur d'anoxie tissulaire. On comprend de ce fait la diversité des causes dites " occasionnelles". Enfin dans les cas où une fibrinolyse surviendra après un travail normal on se contentera d'incriminer l'accouchement lui-même si peu traumatisant qu'il fût.

Si la réalité des deux premières théories pathogéniques invoquées n'a pas encore été démontrée de façon catégorique il n'en est pas de même pour les états fibrinolytiques car là les preuves biologiques sont multiples et ne souffrent aucune contestation comme nous allons le voir au chapitre suivant consacré au diagnostic.

La difficulté de ce diagnostic résulte entre autre de l'intrication absolue des divers mécanismes des incoagulabilités de leur juxtaposition ou succession possible dans un laps de temps très court chez une même malade. C'est ainsi par exemple que l'embolie amniotique peut avoir pour conséquence l'un quelconque des trois mécanismes évoqués, successivement ou simultanément.

De même il est certain que la protéolyse sera l'aboutissant ultime de cette évolution. Les possibilités actuelles de la thérapeutique nous la font moins redouter.

Dans la dernière observation que nous rapportons le diagnostic de phénomène de SANARELLI SCHWARTZMANN a été posé. La pathogénie de l'incoagulabilité dans ce cas très particulier est sans aucun doute très mystérieuse tout comme le mécanisme d'action de l'inhibiteur de Kunitz, bien que des arguments théoriques viennent appuyer la théorie discutée par MM. P. MULLER, P. DELLENBACH et G. LEVY dans leur publication (52).

IV - DIAGNOSTIC

I - Considérations générales. Diagnostic clinique.

Avant d'aborder l'étude du diagnostic biologique des états d'incoagulabilité et en particulier des états protéolytiques, étude qui constituera l'essentiel de ce chapitre situons le problème.

Quelle est la place du diagnostic clinique? Lorsqu'on est en présence d'une telle malade l'incoagulabilité est cliniquement évidente; écoulement continu de sang incoagulable par le vagin, filets de sang intarissables au niveau des points d'injection, ecchymoses, etc... Mais seuls les examens complémentaires pourrons préciser l'origine et la nature de cette incoagulabilité.

A la lecture de nos observations il faut relever l'absence fréquente de bilan hématologique complet.

Nous invoquons quelques circonstances atténuantes.

Il y a tout d'abord le problème de l'urgence; en effet ces cas se présentent en général de façon dramatique, il faut agir vite si bien que les prélèvements ne sont pas ou sont mal effectués, quant aux résultats que nous fournira le laboratoire nous verrons qu'un délai de plusieurs heures avant la réponse complète est souvent nécessaire.

Il y a également des problèmes d'heure, de lieu. Tel cas s'est présenté la nuit, tel autre le dimanche et cela pose des problèmes pratiques d'autant que la qualité des examens de laboratoire est fonction du temps écoulé entre prise de sang et dosage.

Mais il est un minimum et ce minimum doit être facilement réalisable dans n'importe quel service au lit même

de la malade. Et nous verrons à la fin de ce chapitre quelques épreuves très simples à pratiquer et très rapidement interprètables qui permettent à défaut d'un diagnostic exact du moins une orientation diagnostique suffisante pour adapter la thérapeutique d'urgence à chaque cas particulier.

Il n'en reste pas moins nécessaire, en théorie pour mieux préciser la pathogénie du syndrome, comma en pratique pour assurer les meilleurs conditions thérapeutiques d'effectuer un bilan très détaillé dans un laboratoire d'hématologie spécialisé.

II - Diagnostic biologique.

A - Epreuves directes

1) Etude de la formation du caillot.

Dans les cas d'incoagulabilité où une orientation diagnostique précoce et rapide s'impose cela reste l'examen le plus valable.

Le sang pour la détermination du temps de coagulation doit être prélevé par ponction veineuse et recueilli dans des tubes à hémolyse stérile placés dans un bain marie à 37°.

Le temps de fibrinolyse physiologique est supérieur à 72 heures.

Diverses éventualités sont possibles :

- le caillot ne se forme pas.
  Il peut s'agir d'une afibrinogénémie par consommation intravasculaire, le fibrinogène circulant étant transformé en fibrine sous l'action de corps à activité thromboplastique.
  Il peut également s'agir d'une fibrinogènolyse. Le processus protéolytique est tellement intense que le fibrinogène est détruit avant même qu'il ne

puisse se transformer en fibrine.
On peut sensibiliser cet examen par l'adjonction de thrombase. Si le caillot se forme rapidement, le fibrinogène est en quantité suffisante. Si le caillot ne se forme pas il faut alors essayer de préciser le mécanisme responsable.

- Le caillot se forme mais on assiste à sa redissolution plus ou moins rapide, ce qui permet d'affirmer qu'il s'agit bien d'une fibrinolyse.

En pratique cette activité lytique doit également être distinguée de la pseudo-lyse par hyperrétractilité ou fibrinopénie primitive qui aboutit à la formation d'un petit caillot stable mais enfoui dans un sédiment globulaire. La filtration sur gaze permet d'éviter facilement cette erreur.

Il existe diverses méthodes dérivées de l'observation de la lyse d'un caillot. Ainsi les méthodes de MAC FARLANE et FEARNLEY qui sont basées sur l'observation de la lyse d'un caillot sensibilisé par dilution en réduisant l'activité des inhibiteurs. Ces différentes techniques permettent de ramener le temps de lyse moyen à des délais plus courts, 6 heures par exemple avec la méthode de FEARNLEY.

Bien que le diagnostic clinique ne soit en fait qu'approximatif à l'aide de ces moyens d'investigation, ces derniers ont le mérite d'être praticables dans tout service, de donner un résultat relativement rapide en cas de fibrinolyse aigue et de toute façon de préciser l'existance des troubles de la coagulation périphérique.

2) Recherche de l'activité lytique du plasma sur un caillot de témoin.

Il suffira d'ajouter le plasma suspect à un caillot

témoin et d'observer sa lyse éventuelle. Cet examen sera praticable au lit même de la malade.

3) Etude de la lyse du caillot des euglobulines.

Ce test biologique a été étudié par plusieurs auteurs : MILSTONE, VON KAULLA, NIEWIAROWSKI.

Cette technique délicate quant à sa réalisation reste encore pour l'heure du ressort de services spécialisés. C'est pourtant l'épreuve de choix pour sa rapidité d'interprétation.

Ainsi, une lyse du caillot sanguin évoluant en 2 à 4 heures correspond par cette méthode à un temps de lyse de lo minutes environ.

C'est d'autre part une épreuve sensible qui apporte une mesure satisfaisante de l'intensité lytique. C'est enfin la seule méthode applicable au sang hépariné.

On lui reproche cependant de ne plus rendre compte du complexe fibrinolytique réel existant dans le sang du malade puisqu'il est étudié après élimination des inhibiteurs lors de la précipitation des euglobulines.

Mais en fait si l'on confronte les résultats obtenus avec ceux des lyses de caillots sanguins ou plasmatiques ou avec les résultats de la thrombodynamographie l'on observe toujours un parallèlisme satisfaisant.

L'interprétation des résultats obtenus par cette technique peut se schématiser ainsi :

Temps	Interprétation	Danger hémorragique
0 à 10 mn	lyse aigue : zone dangereuse	+ + +
10 à 30 mn	lyse franche : zone d'alarme	+
30 à 60 mn	lyse modérée	0 ou (+)
60 à 120 mn	lyse fruste	0

Il faut cependant ajouter un délai de 30 minutes à ces temps de lecture, délai nécessaire à l'isolement du caillot des euglobulines.

4) Thromboélastographie.

Cette méthode permet un enregistrement automatique du temps de lyse objectivé par une image en fuseau pathognomonique. Cette méthode nous renseigne sur la vitesse de coagulation et sur le couple fibrinogène-plaquettes qui influence proportionnellement l'amplitude des diagrammes. Enfin elle perfectionne tous les essais in vitro en apportant une mesure objective et précise (activation par le streptokinase; mélange de plasma pathologique et de plasma normal; étude de l'action d'un inhibiteur sur un plasma pathologique).

5) Technique des plaques de fibrine. (ASTRUP)

Cette méthode mesure l'activité lytique spontanée, ou exaltée par addition de streptokinase, du plasma ou de ses dérivés (euglobulines). D'autre part l'emploi de plateaux préalablement chauffés, permet d'éliminer le plasminogène qui souille les réactifs fibrinogènes (les plaques n'étant sensibles qu'à la plasmine libre).

L'avantage essentiel de cette méthode est d'être indépendant du taux de fibrinogène du malade contrairement aux techniques précitées.

6) Dosages du fibrinogène.

On pratiquera deux dosages du fibrinogène à 4 heures d'intervalle avec adjonction lors des dosages, d'inhibiteur de KUNITZ. Si le taux de fibrinogène a baissé lors du deuxième dosage on peut affirmer qu'il y a eu fibrinogènolyse.

B - Epreuves indirectes.

1) Etude du temps de thrombine

En cas d'allongement du temps de thrombine il peut s'agir :

- D'une forte hypofibrinémie, le plus souvent consécutive à une fibrinolyse. Dans cette éventualité l'addition au plasma pathologique d'un plasma normal à parties égales corrige complètement le temps de thrombine.
- S'il s'agit de la présence d'héparine cet allongement ne sera pas corrigé par l'addition d'un plasma normal mais sera neutralisé par le sulfate de protamine ou le bleu de Toludine.
- Il faut également savoir que la fibrinogénolyse libère avec les produits de dégradation du fibrinogène une antithrombine allongeant le temps de thrombine, indifférente à la protamine et témoin indirect donc d'une fibrinolyse.

2) Etude du temps de Quick.

L'étude du temps de Quick ainsi que les dosages

des différents facteurs du complexe prothrombinique et du fibrinogène, sont justifiés par le retentissement de la protéolyse sanguine sur les différents facteurs de la coagulation; la proaccélérine est électivement et précocément sensible à une hyperactivité protéolytique du plasma.

3) Etude analytique du système fibrinolytique.

Le dosage des différents facteurs de l'activité lytique est encore actuellement du domaine de la recherche et reste l'apanage de services hautement spécialisés. Les techniques sont nombreuses mais toutes basées sur la mesure du temps de lyse d'un substrat de fibrine constitué par du fibrinogène humain ou bovin coagulé par la thrombine.

Ces techniques présentent l'inconvénient majeur d'introduire avec le substrat protéïque des quantités plus ou moins importantes de plasminogène qui souillent tous les réactifs fibrinogène. Cette difficulté a conduit à utiliser différents substrats synthétiques sensibles à l'action de la plasmine : substrat de gelatine, substrat de caséine, substrat L.E.E. (Lysine-Ethyl-Ester) substrat B.A.M.E. (Benzoyl-Arginine-Méthyl-Ester) etc... Ces différentes méthodes peuvent permettre le dosage du plasminogène, de la plasmine libre, des antiplasmines etc...

4) La numération des plaquettes.

La fibrinolyse s'accompagne régulièrement d'une thrombopénie qui persiste souvent 24 à 48 heures après l'épisode protéolytique. Ainsi dans les observations rapportées chaque fois que cet examen a été pratiqué nous avons retrouvé une thrombopénie.

III.- Examens réalisables au lit même de la malade.

Quels sont les tests biologiques qui permettront d'orienter rapidement le diagnostic afin d'instituer la thérapeutique la plus précoce et la mieux adaptée, gage de réussite dans ces cas d'hémorragies graves par incoagulabilité sanguine?

Nous avons adopté dans notre service le schéma suivant :

Temps de coagulation

- Tubes à hémolyse dans une étude à 37°
  Observation de la formation du caillot, de sa rétraction, de sa lyse éventuelle.
- 1 tube de sang additionné de calcium
- 1 tube de sang additionné de thrombase
- 1 tube de sang additionné de Protamine.

Si l'on n'observe pas de coagulation l'on peut en conclure à un déficit en fibrinogène.

- 1 tube de sang additionné de sang de témoin et de protamine donnera le diagnostic d'une hyperhéparinémie éventuelle.
- L'action du plasma de la malade sur un caillot de témoin ou sur du fibrinogène additionné de thrombase donnera le diagnostic d'une fibrinolyse.

Cependant les autres test biologiques, dont l'interprétation ne permettra qu'un diagnostic rétrospectif et dont les résultats ne parviendront souvent qu'après guérison du syndrome hémorragipare, gardent toute leur valeur et doivent être pratiqués systématiquement dans la mesure du possible ne serait-ce qu'à des fins pathogéniques et pour justifier a posteriori les thérapeutiques encore maintes fois mises en oeuvre sur de simples présomptions.

C'est dans le cas du décollement prématuré du placenta normalement incéré que l'hysterectomie a pû être discutée (autrefois) en tant que traitement a visée étiopathogénique, car supprimant la source des thromboplastines qui pouvaient envahir le système vasculaire.

- La prophylaxie de l'embolie amniotique est sans aucun doute plus délicate car le mécanisme exact du passage du liquide amniotique et le lieu de la brèche par où s'effectue ce passage dans la circulation maternelle sont encore autant d'hypothèses non confirmées.

- Dans les rétentions d'oeuf mort le traitement prophylactique occupe une place de choix. En effet, les troubles de la coagulation n'apparaissent en général qu'après plusieurs semaines de rétention, 5 semaines d'après la plupart des auteurs. Il suffira dans ces conditions de suivre régulièrement le taux du fibrinogène sanguin et d'évacuer l'utérus avant que ce taux n'atteigne des valeurs par trop basses.

- Pour les causes accessoires il faudra éviter dans la mesure du possible tout traumatisme obstétrical, prévenir le choc, compenser toute hémorragie, en un mot "réaliser de la bonne obstétrique".

B - Traitement curatif

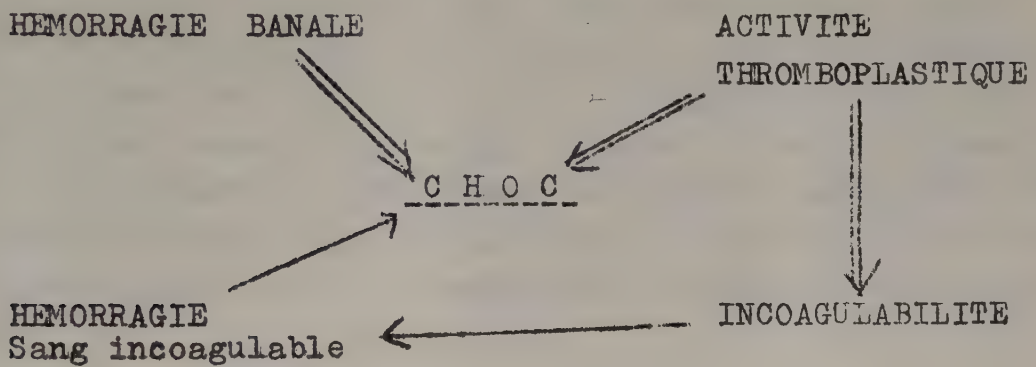
Le traitement curatif de l'incoagulabilité confirmée comprend trois volets dont l'importance varie en fonction de chaque cas et qui sont : le traitement symptomatique - substitutif - étiologique.

Ce traitement ne peut être correctement effectué

que si l'on se souvient que choc et incoagulabilité sont indissolublement liés.

En effet le choc, cause, conséquence, manifestation clinique essentielle ou complication la plus grave de l'évolution d'une incoagulabilité obstétricale doit être au centre de nos préoccupations.

Le schéma suivant résume cet état de chose et il faut l'avoir toujours présent à la mémoire car les solutions thérapeutiques et de ce fait même la guérison de la malade sont fonction d'un raisonnement logique.



Si nous décomposons ce schéma nous nous rendons compte que :

1) une hémorragie obstétricale "banale" au cours de l'accouchement ou de la délivrance peut être génératrice de choc, choc hémorragique de pathogénie et de traitement relativement simples. Par le jeu de l'anoxie tissulaire peut être activé le système fibrinolytique et dans un deuxième temps la fibrinolyse peut être responsable d'une incoagulabilité donc d'une hémorragie très grave, génératrice, elle, d'un choc hémorragique secondaire.

2) Ainsi que nous l'avons déjà exposé, la libération de thromboplastine que ce soit par le jeu d'une embolie ou que le point de départ en soit un décollement prématuré

du placenta, est responsable fréquemment, dans un premier temps, d'un état de choc essentiellement cardiogène. L'insuffisance ventriculaire droite est alors le facteur hémodynamique majeur. L'incoagulabilité peut être secondaire à la défibrination (consommation intravasculaire), tout comme à la mise en jeu de l'activité du système fibrinolytique. Le choc secondaire aura seul ici une composante hémorragique dominante.

L'intérêt de ce " découpage " du mécanisme physiopathologique du choc n'est pas seulement d'ordre spéculatif. En effet, si le traitement d'un choc hémorragique banal relève de la prophylaxie obstétricale la plus élémentaire, il serait par contre inutile et même dangereux d'appliquer dans le choc thromboplastinique le même schéma thérapeutique. Les perfusions liquidiennes de solutés macromoléculaires comme de sang ne font évidemment qu'exagérer la surcharge du ventricule droit et accélèrent la décompensation cardiaque.

Le traitement à ce stade peut se superposer à celui d'une embolie pulmonaire grave et doit mettre en jeu : les vasodilatateurs, les antalgiques, éventuellement les ganglioplégiques. La procaïne, les opiacés, l'hydergine ont ici une place de choix tout comme les tonicardiaques allant du sérum glucosé hypertonique à 30 %, à l'ouabaïne ou la cédilanide.

Lorsque la composante hémorragique domine le tableau les problèmes sont sinon plus graves du moins plus simples à résoudre. Le traitement d'un état de choc hémorragique est en effet, dans le service, parfaitement codifié.

Il comporte évidemment, comme temps essentiel, le remplacement quantité pour quantité du sang perdu. Nous

n'insisterons pas sur les aspects techniques de la transfusion pour laquelle nous utilisons du sang isogroupe bien sûr et, en attendant le sang ou en complément si les quantités sont insuffisantes, le Plasmagel. L'utilisation de matériel pour transfusion accélérée, de voies d'abord veineuses permettant des débits rapides (sous clavière - dénudation de la veine saphène à la crosse avec catheter de gros calibre poussé jusqu'à la veine cave) sont des éléments classiques de toute réanimation d'urgence.

Si le remplissage vasculaire rapide est des éléments majeurs du traitement du choc hémorragique, un traitement adjuvant n'est pas moins indispensable. Il fait appel pour nous au sérum glucosé à 30 % en injection discontinue à la seringue ou en perfusion rapide dans les cas très graves. Le gluconate de calcium est utilisé non seulement comme antidote du citrate de soude administré avec le sang conservé, mais également en raison de ses propriétés tonicardiaques.

Le troisième élément de ce traitement, symptomatique pourrait-on dire, du choc hémorragique est représenté par les corticoïdes (hémisuccinate d'hydrocortisone ou ester phosphorique de l'hexadécadrol) que nous utilisons larga manu.

Par contre nous n'employons plus que très rarement, exceptionnellement même, les amines vasopressives (Noradrénaline etc..) Leur seule indication à nos yeux est représentée par les états de choc secondaire tardifs ne réagissant plus à l'injection du sérum glucosé hypertonique.

Le traitement de fond de l'incoagulabilité même doit être adapté à chaque mécanisme physiopathologique.

Les incoagulabilités par défibrination, par consommation intravasculaire des facteurs de la coagulation ne relèvent théoriquement que d'un traitement substitutif.

Il semble qu'au fibrinogène doive être préférée la perfusion de solutions concentrées de plasma humain qui apportent les autres facteurs plasmatiques de la coagulation outre le fibrinogène. D'autre part du fait même du type électrophorétique du fibrinogène les préparations purifiées contiennent des quantités relativement importantes de plasmine théoriquement dangereuse.

Si on a évoqué le danger des perfusions liquidiennes rapides au cours du choc initial des accidents thromboplastiques, SCHNEIDER a, lui, posé le problème du danger éventuel des solutions de fibrinogène ou de plasma concentré dans ce cas particulier. L'apport de fibrinogène pourrait avoir pour conséquence (en présence des thromboplastines circulantes), une aggravation des phénomènes de thrombose intravasculaire, donc du choc.

Si le danger est plus théorique que réel il mérite cependant d'être signalé.

Il faut bien reconnaître que c'est l'introduction en thérapeutique de l'inhibiteur de Kunitz et des autres inhibiteurs de protéolyse qui a révolutionné le pronostic des incoagulabilités obstétricales.

Car sans aucun doute la protéolyse, la fibrinolyse, représentent d'emblée ou secondairement à l'un des autres mécanismes étudiés, la cause principale des incoagulabilités effectivement rencontrées en pratique obstétricale.

S'il est certain que, à l'heure actuelle, le mécanisme exact de l'action des antienzymes reste du domaine de la théorie pure, sinon à l'inconnu, il est non moins prouvé que grâce à leur utilisation on ne voit plus que rarement et on ne devrait plus voir une femme mourir d'hémorragie intarissable au cours ou au décours d'un accouchement.

C O N C L U S I O N S

A l'appui de quelques observations recueillies à la Maternité des Hospices Civils de Strasbourg et réparties sur 5 années nous avons pu suivre l'évolution de notre conception thérapeutique à l'aide des nouveaux moyens dont nous disposons en matière d'incoagulabilité, et comparer les résultats obtenus.

Si le pronostic de ces incoagulabilités a été bouleversé en particulier depuis l'apparition et l'utilisation des antienzymes, il faut cependant se garder d'en méconnaître l'importance

Quels que soient nos moyens thérapeutiques la gravité de l'affection demeure.

Ce n'est que si chaque obstétricien garde toujours présents à la mémoire tous les éléments du problème, s'il est rompu aux techniques de réanimation d'urgence, s'il est capable quelle que soit par ailleurs cette urgence de garder son sang froid, de réfléchir logiquement et d'appliquer un traitement adapté et correct dans toutes ses conséquences tant théoriques que pratiques, que l'on pourra considérer comme définitivement écarté le spectre de la mort par hémorragie incoercible au cours de la parturition.

VU
STRASBOURG, le 7 mai 1963.
Le Président de Thèse :

signé : R. WAITZ.

VU
STRASBOURG, le 7 mai 1963.
Le Doyen de la Faculté de Médecine :

Pour le Doyen
L'Assesseur :

signé : J. CALLOT.

VU et PERMIS d'IMPRIMER
STRASBOURG, le 7 mai 1963.
Le Recteur de l'Académie
Président du Conseil de l'Université :

signé : J.F. ANGELLOZ.

B I B L I O G R A P H I E

1 - ADAMS J.Q., HENRY L.C., SCHREIER P.C. (1959)
Management of premature separation of the placenta.-
Obstet. and Gynec.- p.727 - 39.-

2 - ANTHONY P., FLETCHER, ALKJAERSIG N., SCHERRY S. (1962)-
Pathogenesis of the coagulation defect developing during pathological plasma proteolitic states.-
J. Clin. Inv. 41 N°4 p.896.

3 - ARTUS J.C. - (1958)
A propos de 36 observations d'hémorragies par incoagulabilité sanguine survenues au cours du post-partum et du post-abortum. -
Thèse Méd. Bordeaux - p. 11o. -

4 - AUCHE J., RINGENBACH G., AURIAC P. -(196o) -
Hystérectomie d'hémostase dans le traitement des fibrinolyses obstétricales. -
J. Méd. de Bordeaux n°137 - p.5o - 53 - janvier.

5 - BANSILLON E., ROUYET M., BRIZARD C., ST. JULIEN. (196o)
Hémorragie fatale par incoagulabilité survenue le 10ème jour du post-partum.
Bull. Féd. Gynec. et Obstet. - Nov.-Déc. -p.6o2.

6 - BEL A., et Coll. (1962) -
La thérapeutique par les inhibiteurs de trypsine et de plasmine. Les monographies de la Soc. Méd. des Hôp.de Lyon - Séance du 15.1.62 - p.157.

7 - BELLER F.K., GLAS P., ROHMER H. (1961) -
Fibrinogenolysis an a cause of obstetric hemorrhage.-
Am. J. Obstet. and Gynec. - Sept. n°32 - p.62o -24.

8 - BONHOMME J., AUPY G. - (196o)
Hémorragies par incoagulabilité en obstétrique.
Le Conc. Méd. N°82 - p.265 - 7o - 16 janv.60

9 - BRIARD P. - (1962)
Contribution à l'étude du traitement des hémorragies obstétricales par afibrinémie au moyen de l'inhibiteur de Kunitz. -
Thèse Méd. Paris n° 72 - p.41.

10 - CADERAS de KERLEAU J., DURAND C., IZARN P., VIALA J.C. BALMES F. (1961) -
Hémorragies de la délivrance et du post-partum par déficit en facteur STUART. -
Bull. Féd. Soc. Gynec. et Obstét. Franç. - N° 13 p.430 - 32 - Juill. Sept.

11 - CADERAS de KERLEAU J., DURAND G., VIALA J.C. BALMES F.(1962)
Action de l'inhibiteur de Kunitz sur un cas d'hémorragie du post-partum.
Bull. Féd. Soc. Gynec. et Obstét. Franç. Janvier-Mars 62 - p.1451 - 52. -

12 - CAVAROC M., CUVELIER R., TERRASSE J. et Coll. (1961) -
Fibrinolyse, conception actuelle, utilisation thérapeutique.
Soc. Science Méd. Clermont-Ferrand - 24.2.61 -
Presse Méd. N°27 - p.1239 - 61.

13 - CHAPPAZ G. (1957) - Apoplexie U.P. récidivante suivie la 3ème fois d'afibrinogénémie et d'anurie.
Gynec. et Obstét. Paris - p.188 - 96

14 - COLETTE CL. - (1962) Une fibrinolyse traitée par le CY 66.-
Bull. Féd. Gynec. et Obstét. Franç. - Juin-Août 62- p.414 - 16.

15 - DARDE G. - (1958) - Les indications de l'hystérectomie dans les hémorragies obstétricales par incoagulabilité sanguine.
Thèse Méd. Toulouse - N°68 - p.52 -

16 - DEUTSCH E., FISCHER M., STACHER A. - (1961) -
Behandlung der Fibrinolytischen Zustädnden durch Enzympreparate. - Folia Haematologica Frankfurt N°6 - p.310 - 17 - Octobre 61 -

17 - DREYFUSS J.L. (1960) - Contribution à l'étude du décollement prématuré du placenta normalement inséré.
Thèse Méd. Strasbourg n°30.

18 - DUCOS J., BIERME R., (1957) -
Diagnostic et traitement des syndromes hémorragiques par défibrination du sang circulant.
Toulouse Méd. Juillet 57 - p.633 - 39.-

19 - FRUHLING L., MAYER G., MULLER P. (1958) -
L'embolie amniotique sa réalité anatomique, son imprécision clinique, son problème thérapeutique.
Bull. Féd. Gynec. et Obstét. Franç. T.10 - N°1 - p.84 - 86. -

20 - GABRIEL H., MORING-LECART C., DELABRE E. (1961) -
Un cas d'afibrinémie lors d'un D.P.I. -
Bull. Féd. Gynec. et Obstét. Franç. n°13 -p.62-3.

21 - GANDAR R., RENAUD R., ESCHBACH J., (1959) -
Avortement par injection d'eau de savon compliqué d'afibrinogénémie et d'hémolyse sans répercussion rénale.
Gynéc. et Obstét. Paris N° 11 - p.411 - 2 - Août-Octobre 59. -

22 - GARES R. - (1961)
Afibrinogénémie et fibrinolyse en obstétrique et gynécologie. -
7ème Cong. Int. de Thérapeutique. 5 - 8 Octobre 61.

23 - GUILHEM P., PONTONNIER A., MONROZIES M., BIERME R., DUCOS J. - (1957) -
Traitement des hémorragies par incoagulabilité sanguine en obstétrique.
Gynec. et Obstét. Franç.- p.19 - 30.

24 - GUILHEM P., PONTONNIER A., BIERME R. - (1958) -
Apoplexie U.P. compliquée d'afibrinémie. -
Bull. Féd. Gynec. et Obstét. Franç. p.456 - 66.

25 - GUILHEM P., PONTONNIER A., MONROZIES M. - (1960) -
Diagnostic et traitement des hémorragies de la délivrance. -
Toul. Méd. N° 61 - p.285 - 330 - Avril 60. -

26 - GUILHEM P., PONTONNIER A., BIERME R., MONROZIES M. -(1960)
Comment traiter efficacement le syndrome hémorragique consécutif à l'incoagulabilité en obstétrique. -
Toul. Méd. n°62 - p.903 - 10 - Avril 60. -

27 - GUILHEM P., PONTONNIER A., MONROZIES M. - (1960) -
Traitement chirurgical dans les hémorragies obstétricales par incoagulabilité sanguine.
Gynec. et Obstét. Franc. -

28 - HARTMANN J., FACQ J., BRAYE M. - (1957) -
Un cas d'hémorragies multiples avec afibrinogénémie.
Bull. Féd. Gynec. et Obstét. Franç. Avril-Mai 57 - p.196 - 7. -

29 - HEUGHEBAERT R., THIERY M., DE ROM R., MONTAUBAN L., -(1960)
Hypofibrinogénémie par rétention prolongée du foetus mort.
Bull.Soc.Royale Belge Gynéc.et Obstét.-T.30-N°5.-

30 - HOPKINS El., CLARK J.F. - (1962) -
The management of hypofibrinogenemia in pregancy.-
J.of the Nat.Med. Assoc. N°54 - p.464-7.

31 - HOVEL J.E., GARES R. - (1959) -
A propos des hémorragies obstétricales par afibrinogénémie. -
Bull. Fed. Gynéc. et Obstét. Franç. p.344 - 62.

32 - HUNTER RM. - (1962) -
Is a new concept of fatal obstetric hemorrhage being abused. -
Obstet. and Gynec. p. 521 - 5 - Avril 62 -

33 - KINCH R.A.H. - (1961) -
Hypofibrinogénémie lors de la grossesse et du post-partum. -
Bull. Féd. Gynéc. et Obstét. Franç. p.402 - lo.-

34 - KOLLER F. - (1961) - La fibrinolyse physiologique. -
7ème Cong. de Thérapeutique - 5 - 8 Octobre 61. -

35 - LANDE M., LEGER L. - (1961) -
Diagnostic et traitement des états fibrinolytiques au cours de la chirurgie de l'hypertension portale. -
Hémostase 1961 - T.I. N°2 - p.203 - 7. -

36 - LA SELVE A., ROYET P., BON M., DESSERTINE G. - (1962) -
A propos de l'incoagulabilité sanguine au cours de la parturition. Essai de codification thérapeutique.-
J. Méd. Lyon 43 - p.387 - 95 - 5 mars 62.-

37 - LAWRENCE D. et Coll. - (1959) -
Fibrinogen deficiencies in pregancy. -
Obstet. and Gynec. n° 1 - Juil. - p.97 - lo6. -

38 - LEGER L., SOULIER J.P. - (1961) -
A propos de la posologie des inhibiteurs d'enzymes.
Mém. Ac. Chir. n°87 - p.638 - 38 - 28.6.61.-

39 - LEROUX M. - (1956) -
Les syndromes hémorragiques obstétricaux avec défaut de coagulation du sang par défibrination.
Gynéc. et Obstét. Franç. p.357 - 71. -

40 - LEROUX M. (1957) -
Contribution clinique au traitement des hémorragies obstétricales de sang incoagulable par fibrinolyse. -
Sang Biol. et Path. - N°28 (7) p.654 - 9. -

41 -LEVY J. et coll. - (1962) -
Deux nouveaux cas de fibrinolyse obstétricale traités par l'inhibiteur de Kunitz. -
La Presse Méd. n°26 - 26 Mai 62 - p.13o5.

42 - LEVY J., PARENT B., NICOLAS A., MERGER R. (1961) -
Fibrinolyse aigüe chez une accouchée. - Guérison par l'inhibiteur de Kunitz. -
Presse Méd. N° 19 - p. 849 - 50 - 22 avril 61. -

43 - MALINAS Y., BEYROUTI R. - (1959) - Hémorragie par trouble de la coagulation. -
Rev. Franç. Gynéc. et Obstét. N°54 - p.515 - 27-Juill. Août 59 -

44 - MANNHERZ KH. (196o) -
Blutungen durch Defibrination in Obstetric.
Medizinische Welt N°5 - p.254 - 60 - 30 Janvier 60.

45 - MARCHAL G., SAMAMA M., LEROUX M. - (1962) - Les agents actuels de la thérapeutique antifibrinolytique. -
La Sem. des Hôp. N°43/6 14 juin 62 - p.1985 - 91.

46 - MERGER R., CHADEYRON - WENKEN - (1962) -
Traitement des apoplexies U.P.-
Gynéc. et Obstét. Paris 61 - p.153 - 71 - Avril-Mai 62 -

47 - MINEUR A., MASURE R. -(1958) -
Afibrinogénémie après accouchement normal; apparition secondaire de la fibrinolyse. -
Rev. Belge de Path. et de Méd. expérimentale. -
N° 26 (5) - Juin 58 - p.349 - 55. -

48 - MONROZIES M., BIERME R. (1958) -
Opération de Porro pour afibrinémie. -
Bull. Féd. Gynéc. et Obstét. - Franç. -

49 - MOORE J.G. et Coll. (1962) -
The aneument of fibrinogen deficiencis in pregancy. -
Am. J. of Obstet. and Gynec. N° 83 - p.1o36 -
15 avril 62. -

50 - MORIN P., TROISIER S., FILLOUX M.J. - (1957) -
A propos d'un cas d'afibrinémie. -
Bull. Féd. Gynéc. et Obstét. Franç. p.409 - 15. -

51 - MULLER P. - (1958) -
L'embolie amniotique cause de mort subite au cours de l'accouchement.
Maternité Février N° 2 - p.64 - 70.

bis
51 - MULLER P. (1959) -
La mortalité maternelle au cours de la puerpéralité : l'embolie amniotique. Discussion du rapport du Professeur RIVIERE au 18e congrès de la Féd. des Soc. de Gynec. et Obstét. Franç. Paris. 17 - 17 Juin 1959.
Bull. Fed. Gynec. Obst. Tome II - 1959 N°4 bis p. 339 - 340.

52 - MULLER P., DELLENBACH P., LEVY G. - (1963) -
Problèmes pathogéniques posés par les septicémies à colibacilles post-abortum. - Déductions thérapeutiques. -
Rev. Franç. Gynéc. et Obstét.- N° 2 - Février 63 - p. 155 - 168. -

53 - NAIDOO S.S., HATHORN M., GILLMANT T. - (1960) -
Fibrinolitic and antifibrinolytic activity in pregancy. -
J. of Clin. Path. (London N° 13 - p. 224 - 5. - May 60. -

54 - NELKEN S., BRIZARD C.P., POUYET M. - (1961) -
Un cas de fibrinogénolyse au cours d'un travail normal. -
Bull. Féd. Gynéc. et Obstét. Franç. n° 13 - p.61 - 2 - Janvier - Février 61. -

55 - NEUMANN E., BERNARDIN D. - (1962) -
Hémorragie grave du post-partum. -
Bull. Féd. Gynéc. et Obstét. Franç. 14- 3 - juin - août 62 - p.379 - 80

56 - PALLIEZ R., DELECOUR M., SAVARY J. - (1956) -
Hémorragie grave de la délivrance par fibrinolyse-
Bull. Féd. Gynéc. et Obstét. Franç. p.618 - 23. -

57 - PARENT B. (1961) - Hémorragies obstétricales par troubles de la coagulation. - Bull. Méd. (Paris) 75 - p.281 - 4 - Décembre 61. -

58 - PELLET C. - (1957) -
Traitement des afibrinémies aigües. -
J. Méd. (Bordeaux) 134 (12) - Décembre 57
p.1482 - 3.

59 PFAU P., LASCH H.G., GUNTHER O. - (1960) -
Sanarelli-Schwartzmann Phänonem bei febrilen Fehlgeburten und schweren Schock und Blutugszuständen in der Geburtshilfe. -
Gynaecologia 150 - p. 17 - 33. -

60 - PHILIPPE E., DOUROV N., MULLER P., FRUHLING L. - (1961) -
Le substratum morphologique de l'embolie amniotique. A propos de 2 observations d'incoagulabilité sanguine par embolie amniotique. -
Ann. Anat. Tome 6 - N° 4 - p.479 - 96.

61 - PHILLIPS L.L., MENDENHALL H.W. - (1962) -
Unexpected cases of hypofibrinogenemy. -
Am. J. of Obstet. and Gynec. 84 - p. 429 - 35 -
15 août 62. -

62 - POMMIER M. - (1958) -
Sur un cas d'apoplexie U.P. avec afibrinogénémie. -
Bull. Féd. Gynéc. et Obstét. Franç. p.214 - 16.-

63 - PRITCHARD J.A. (1958) -
D.P.P. et hypofibrinogénémie.
Bull. Féd. Gynéc. et Obstét. Franc. - p.479-95.-

64 - RABY C. - (1960) -
Hémostase et Coagulation. -
Ed. Yvert (Amiens) p.162.-

65 - RAVINA J.H. (1962) -
Les hémorragies obstétricales par trouble de la coagulation. -
La Presse Méd. n° 51 - 24 Novembre 62 -
p. 2443 - 45. -

66 - RICHON J. - KLING C. - (1960) - Fibrinolysis during the course of prerupture syndrom followed by cesarean section. - Bull. Féd. Gynec. et Obstét. 12 -
p.425 - 7. - Août - Octobre 60. -

67 - RICHON J., KLING et LANDES. - (1958) -
Afibrinogénémie suite à un hématome rétro-placentaire. -
Bull. Féd. Soc. Gynéc. et Obstét. Franç. -
p.397 - 408.

68 - RIVIERE M., CHASTRUSSE L., PUIG., DUBECQ J.P., RAULIN Y. (1960) -
Une observation d'hémorragie de la délivrance avec incoagulabilité.
Bull. Féd. Soc. Gynéc. et Obst. Franç. 12 - p.559 - 60 - Novembre -Décembre 60 -

69 - RIVIERE M., MAHON R., CHASTRUSSE L., DUBECQ J.P., BRUN G. - (1959) -
A propos des hémorragies au cours de l'état gravido-puerpéral. -
J. Méd. Bordeaux N° 136 - p. 1027 - 37 - Septembre 59. -

70 - SAMAMA M., YVER J. - (1961) -
Le rôle du biologiste au cours des fibrinolyses hémorragiques. -
Le Pharm. Biol. - Tome II - N° 22 - p.451 - 55.-

71 - SAMAMA M., YVER J., WEISS M. -(1962) - Les accidents hémorragiques de la fibrinolyse.--
La Vie Méd. N° spécial Juin 62 - p. 16.--

72 - SCHLAG J. - (1957) -
Une méthode rapide de dosage de fibrinogène. -
Acta Clinica Belgica - (Bruxelles) N° 12 (2) - Mars - Avril 57 - p.243 - 5. -

73 - SCHNEIDER L. et Coll. - (1961) -
Obstétrique Shock. -
Clin. Obstet. and Gynec. - Vol. 4 - Decembre 61 - p.950 - 70. -

74 - SCHNEIDER C.L., ENGSTROM R.M. (1954) - Experimental pulmonary arterial occlusion : Acute cor pulmonal simulating "obstetrical shock " of lave pregancy.-
Am. J. Obstet. and Gynec. T. 68. - p. 691. -

75 - SOULIER J.P. - PROU-WARTELLE O., DORMONT J. (1960) -
Etude de divers inhibiteurs d'enzymes protéolytiques sur la coagulation et la fibrinolyse. -
Rev. Hématologie - 15 p. 431 -50. -

76 - SOTTO L.S., ARCHAMBEAULT R. - (1957) - Indication for hysterectomy in post-partum. -
Am. J. of Obstet. and Gynec. 74 (5) - Novembre 57 - p. 1082 - 8. -

77 - STAMM H. (1962) -
Einführung in die Klinik der Fibrinolyse. -
Ed. Karger S. - Basel -New-York. -

78 - STOUFFER J.G., ASHWORTH C.T. - (1958) -
Hypofibrinogenemia and the placenta. -
Am. J. of Obstet. and Gynec. 75 (2) - Février 58 -
p.4o7 - 17. -

79 - TREANOR T.A. - (1962) - Late post-partum hemorrhage. -
Late post-partum hemorrhage. -
Am. J. of Obstet. and Gynec. 83 - p.37 - 44 -
1er Janvier 62. -

80 - VAIREL E., THELY M., CHOAY J. - (196o) -
Mise en évidence d'une activité inhibitrice de l'inhibiteur de Kunitz sur une fibrinolyse expérimentale. -
Sem. Hôp. Paris 196o - 35 - N° 24 - p.675. -

81 - VERGOZ D., LANDE M., LEGER.- (1961) -
Prevention et traitement des fibrinolyses par l'inhibiteur de Kunitz. -
Presse Méd. 69 - p.339 - 42 - 18 février 61. -

82 - VERMELIN H., LOUYOT J., BRAYE M. - (196o) -
Apoplexie U.P. accompagnée d'afibrinogénémie. -
Bull. Féd. Soc. Gynéc. et Obstét. 12 - p.189 - 90
Avril - Mai 60. -

83 - WEISS A.G., HOLLENDER L., ADLOFF M.- (1962) -
Le traitement des pancréatites aigües par les anti-enzymes. -
Jour. de Chir. T. 83 - N° 3 - p. 361 - 89. -

84 - ZOGRAPHOS G., PIANA L. - (1962) - Décollement prématuré du placenta et afibrinémie. -
Bull. Féd. Soc. Gynéc. et Obstét. - Avril -Mai 62 -
p.166 - 8. -

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-